

Cristian Blanco Torrecilla

Frecuencia de hipertrigliceridemias graves en población general: análisis de genes candidatos

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Civeira Murillo, Fernando

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

Tesis Doctoral

FRECUENCIA DE HIPERTRIGLICERIDEMIAS
GRAVES EN POBLACIÓN GENERAL: ANÁLISIS DE
GENES CANDIDATOS

Autor

Cristian Blanco Torrecilla

Director/es

Civeira Murillo, Fernando

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2015



Universidad
Zaragoza



Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Tesis doctoral:

**Frecuencia de Hipertrigliceridemias graves en la población general.
Análisis de genes candidatos**

Memoria presentada por D. Cristian Blanco Torrecilla

Licenciado en Medicina, para optar al grado de Doctor en Medicina

Zaragoza

D. Fernando Civeira Murillo, catedrático del Departamento de Medicina,
Psiquiatría y Dermatología de la Universidad de Zaragoza,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “Frecuencia de Hipertrigliceridemias graves en población general. Análisis de genes candidatos” realizado por D. Cristian Blanco Torrecilla bajo mi dirección reúne datos originales, no publicados, y de elevado interés científico. Bajo mi criterio, el trabajo reúne los criterios necesarios para optar al título de doctor por la Universidad de Zaragoza por lo que autorizo a ser presentado para su defensa.

En Zaragoza, a 11 de abril de 2015

Fdo: Fernando Civeira Murillo

A Silvia, a mis padres,
familiares y amigos

AGRADECIMIENTOS:

Desde la infancia siempre he querido dedicarme profesionalmente al desempeño de la medicina. Es una profesión dura y exigente que diariamente te obliga a lidiar con lo que más teme el ser humano: el adiós a la vida, a lo que conocemos. La ciencia médica avanza rápido y mientras escribo estas líneas es seguro que se han descubierto nuevas patologías y tratamientos, nuevas técnicas de diagnóstico e incluso nuevas guías terapéuticas que son diametralmente opuestas a las que conocemos. Eso supone la necesidad de reciclarse día a día e irónicamente una cura de humildad para los profesionales: cuanta más experiencia tienes, más desconfías y más cuenta te das de todo lo que te queda por saber. Posiblemente fruto de esa ambición por ser mejor médico, por esa incertidumbre por conocer y descubrir más cosas, por obtener respuestas, me decidí a escribir la presente tesis doctoral. Y es que no concibo otra profesión posible en la que invertir mí día a día que la Medicina.

Han sido muchas las personas que directa o indirectamente me han permitido iniciar a desarrollar mi faceta investigadora y no quería dejar pasar la oportunidad de dedicarles un hueco en el presente trabajo. Estas líneas de agradecimiento han sido pospuestas deliberadamente como el último apartado de la presente tesis. Las palabras fluyen solas fruto de la emoción y el sentimiento del que alcanza la ansiada meta tras una larga y exigente carrera y, precisamente por ello, son las más complicadas de reflejar. No son datos ni resultados ni tampoco se basan en referencias bibliográficas de prestigiosos y reconocidos autores. Eso es precisamente lo que convierte este apartado en el más difícil de redactar, ya que parto del ambicioso objetivo de tratar de transmitir en estas líneas mi más sincero agradecimiento a todas y cada una de las personas que directa o indirectamente me han apoyado durante estos años enriqueciéndome tanto a nivel personal como profesional.

En primer lugar quiero agradecer al doctor Fernando Civeira por toda la ilusión, apoyo, confianza y estímulos transmitidos durante la realización de esta Tesis así como sus críticas constructivas a la hora de corregir este trabajo. Agradecer también a todos los miembros del Grupo de Dislipemias que dirige, ya que sin su ayuda y colaboración no habría sido posible la realización de este proyecto. Gracias también por permitirme ser uno más de vosotros durante estos años.

A todo el personal del Centro de Salud La Almozara, testigos y responsables directos de mi formación durante la etapa de residente. Su colaboración ha sido crucial para la captación de pacientes y procesamiento de muestras. Y como no, mención especial a Paco, mi tutor, mentor y amigo. Un ejemplo personal y profesional.

A mis amigos, especialmente a Marco, Enrique, Nacho, José Antonio, Carol y Tere por todos los buenos y malos momentos que hemos disfrutado juntos. Gracias también por hacer mí día a día más alocado y divertido así como por vuestra infinita paciencia asumiendo y comprendiendo mis necesarios períodos de encierro para acabar con la Tesis.

Papá, mamá. Qué deciros que no sepáis ya. Disculpad la falta de originalidad por reproducir literalmente mis palabras del día que recibí el premio a mejor residente de Aragón. Y es que no hay palabras que describan mejor mi infinita gratitud y admiración hacia vosotros. Gracias por estar ahí en lo bueno y en lo malo. Gracias por ser un ejemplo diario y mi modelo a seguir en la vida. Gracias también por enseñarme que no hay nada más que un camino que es el esfuerzo y la humildad y sobre todo gracias por inculcarme que el éxito no es algo definitivo y que el fracaso no es el final, instándome a que lo fundamental es tener el valor suficiente para continuar.

Y Silvia. Qué decirte que ya no sepas. Has sido, eres y serás mi mejor compañera de viaje. Te admiro como profesional, disfruto contigo como amiga y te quiero como mujer. Gracias.

ABREVIATURAS

AG	Ácidos grasos
DM	Diabetes mellitus
ECV	Enfermedad cardiovascular
EDTA	Ácido etilendiaminotetracético
EHGNA	Enfermedad del hígado graso no alcohólica
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
FXR	Receptor X fersenoide
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTG	Hipertrigliceridemia
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LH	Lipasa hepática
LPL	Lipoproteín lipasa
LXR	Receptor X del hígado
PA	Pancreatitis aguda
PPAR	Receptor activado por proliferadores de peroxisomas
QM	Quilomicrones

RE	Retículo endoplasmático
rLDL	Receptor LDL
RNMm	Ácido ribonucleico mensajero
TG	Triglicéridos
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

Índice

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1 Metabolismo lipídico	3
1.1.1 Biosíntesis de TG	3
1.1.2 Lipoproteínas: definición y función	5
1.1.3 Síntesis y secreción de lipoproteínas ricas en TG	9
1.1.4 Metabolismo plasmáticos de las lipoproteínas ricas en TG	10
1.1.5 Factores de transcripción implicados en la homeostasia lipídica	12
1.1.6 Biosíntesis de TG	13
1.2 HTG: definición, prevalencia, fenotipos clínicos y etiología	14
1.2.1 Clasificación de las HTG.....	16
1.2.2 HTG primarias.....	18
1.2.2.1 Hiperlipemia familiar combinada.....	19
1.2.2.2 Hiperquilomicronemia familiar	20
1.2.2.3 Disbetalipoproteinemia.....	20
1.2.2.4 HTG familiar	21
1.2.3 HTG secundarias	23
1.2.3.1 HTG y DM	24
1.2.3.2 HTG y obesidad.....	25
1.2.3.3 HTG y alcohol	26
1.2.3.4 HTG e hipotiroidismo.....	26
1.2.3.5 HTG y síndrome nefrótico.....	26
1.2.3.6 HTG y enfermedad renal crónica	27
1.2.3.7 HTG y VIH.....	27
1.2.3.8 HTG y embarazo	27
1.2.3.9 HTG y consumo de fármacos	28
1.3 HTG y patologías asociadas	29
1.3.1 HTG como FRCV independiente y su papel en la enfermedad cardiovascular	31
1.3.2 HTG y pancreatitis	36

1.3.3HTG y esteatosis hepática	39
1.3.4HTG y DM	41
1.4Genética de las HTG.....	44
1.4.1HTG primarias monogénicas.....	44
1.4.1.1LPL	45
1.4.1.2 APO C-II	47
1.4.1.3APO E.....	48
1.4.1.4 APO A-V	49
1.4.1.5 LMF1	50
1.4.1.6 GPIHBP1	51
1.4.2HTG poligénicas.....	52
1.4.3Perspectivas futuras	56
2. Objetivos.....	59
3. Material y métodos	61
3.1Criterios de selección	63
3.1.1Criterios de inclusión	63
3.1.2Criterios de exclusión	64
3.1.3 Selección de la muestra	64
3.1.4Recogida de datos	66
3.1.4.1 Datos clínicos	67
3.1.4.2 Datos de laboratorio	67
3.2 Procesamiento de la muestra	68
3.3Análisis estadístico	71
3.4Anexos	72

4. Resultados.....	79
4.1 Frecuencia de HTG graves	81
4.2 Frecuencia de HTG primarias y descripción de la muestra analizada	83
4.3 Mutaciones encontradas.....	101
4.4 Análisis de otras variables del estudio.....	117
4.1.1 Relación de sexo y otras variables del estudio	117
4.1.2 Relación de DM y otras variables del estudio	126
4.1.3 Relación de HTA y otras variables del estudio	133
4.1.4 Relación de enfermedad cardiovascular y otras variables del estudio	139
4.1.5 Relación de sobrepeso y otras variables del estudio	144
4.1.6 Relación entre fenotipos de dislipemia y otras variables del estudio	148
5. Discusión	153
6. Conclusiones.....	171
7. Bibliografía.....	175

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Metabolismo lipídico

Los lípidos son un grupo de moléculas de carbono de cadena larga que comparten ciertas propiedades de insolubilidad en agua, pero que presentan muchas otras diferencias y características individuales. Dentro de este heterogéneo grupo se encuentran los triglicéridos (TG), que están constituidos por una molécula de glicerol que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilos por tres ácidos grasos (AG), lo que reduce de forma significativa su carácter hidrófilo¹. Los AG están formados por una larga cadena hidrocarbonada lineal, generalmente de número par de átomos de carbono, en cuyo extremo hay un grupo carboxilo hidrófilo. Sus propiedades vienen determinadas por la longitud y por el tipo de enlaces de la cadena de átomos de carbono, distinguiéndose entre AG saturados (tienen todos sus átomos de carbono saturados de hidrógeno) e insaturados. Estos últimos tienen uno o varios dobles enlaces según los cuales se pueden clasificar como mono y poliinsaturados². En el cuerpo humano, los tres ácidos grasos más comunes de los TG son el ácido esteárico, que tiene una cadena de 18 carbonos completamente saturada de átomos de hidrógeno; el ácido oleico, que posee una cadena de 18 carbonos con un doble enlace en medio; y el ácido palmítico, de 16 átomos de carbono y completamente saturado¹.

1.1.1 Biosíntesis de TG

Con la dieta se ingieren diariamente unos 100 gramos de lípidos que representan el 40% del aporte calórico total, de los cuales el 90% son TG acompañados por fosfolípidos, colesterol y esteroides vegetales.

La digestión de lípidos tiene lugar esencialmente a nivel del intestino delgado. A través del colédoco, se vierten al intestino desde el hígado sales biliares, fosfolípidos y colesterol que se suman a los de la dieta, y el jugo pancreático que aporta bicarbonato y enzimas digestivas

(lipasa pancreática, colipasa y fosfolipasa pancreática) Los lípidos complejos, es decir, los que contienen AG esterificados en su estructura, son hidrolizados por estas enzimas y vehiculizados en micelas de muy pequeño tamaño (de 3 a 6 nm de diametro) junto con las sales biliares, lo que le permite alcanzar las células epiteliales de la mucosa intestinal y ser absorbidos ³. En el enterocito, los AG se unen a la proteína I-FABP (proteínas que unen ácidos grasos de intestino) y se dirigen al retículo endoplásmico (RE), donde son activados con coenzima A y utilizados para la formación de lípidos complejos.

Pequeñas cantidades de AG de cadena corta y media se absorben directamente a la sangre portal, en lugar de convertirse en TG y absorberse por los vasos linfáticos. La causa de esta diferencia en la absorción de los AG de cadenas cortas y largas estriba en que los primeros son más hidrosolubles y, en su mayor parte, no son convertidos en TG por el RE. Ello permite cierta difusión directa de estos AG de cadena corta desde las células epiteliales intestinales a la sangre capilar de las vellosidades ⁴.

La síntesis de TG tiene lugar por lo tanto en el RE de casi todas las células del organismo, pero es a nivel de las células hepáticas y adiposas donde este proceso es más activo y de mayor relevancia metabólica. Para su biosíntesis se requieren dos precursores principales:

glicerol-3-fosfato y acil-CoA. El primero se produce durante la glucólisis por la acción de la glicerilfosfato-deshidrogenasa o a través de la fosforilación del glicerol y tras sufrir dos esterificaciones sucesivas con acil-CoA convirtiéndose en diacilglicerol-3-fosfato o ácido fosfatídico, precursor tanto de los fosfolípidos como de los TG. La ruta hacia los TG exigirá la eliminación hidrofílica de fosfato seguida de una nueva transferencia de otro grupo acilo procedente de un acil-CoA.

En un adulto, la síntesis y la degradación están equilibradas, por lo que normalmente no existen variaciones en la cantidad total de TG ⁵.

1.1.2 Lipoproteínas: definición y clasificación

Debido a su insolubilidad en medio acuoso, los TG se transportan en el plasma como integrantes de las lipoproteínas, que son estructuras esféricas formadas por una capa mayoritariamente de fosfolípidos en donde se insertan algunas proteínas, denominadas apoproteínas (Apo). Los fosfolípidos son lípidos que tienen una parte polar, que puede asociarse con el agua y otra apolar, que no. La cabeza polar de los fosfolípidos se orienta hacia el exterior de las lipoproteínas, donde pueden interaccionar con el agua. Las cadenas apolares quedan orientadas hacia el interior de las lipoproteínas, donde se encuentra la mayoría de los lípidos que transporta. Los TG, el colesterol y las vitaminas liposolubles quedan en el interior, alejados así del medio acuoso que constituye la sangre (**Figura 1**). Las lipoproteínas difieren tanto en tamaño como en composición de lípidos y proteínas⁶.

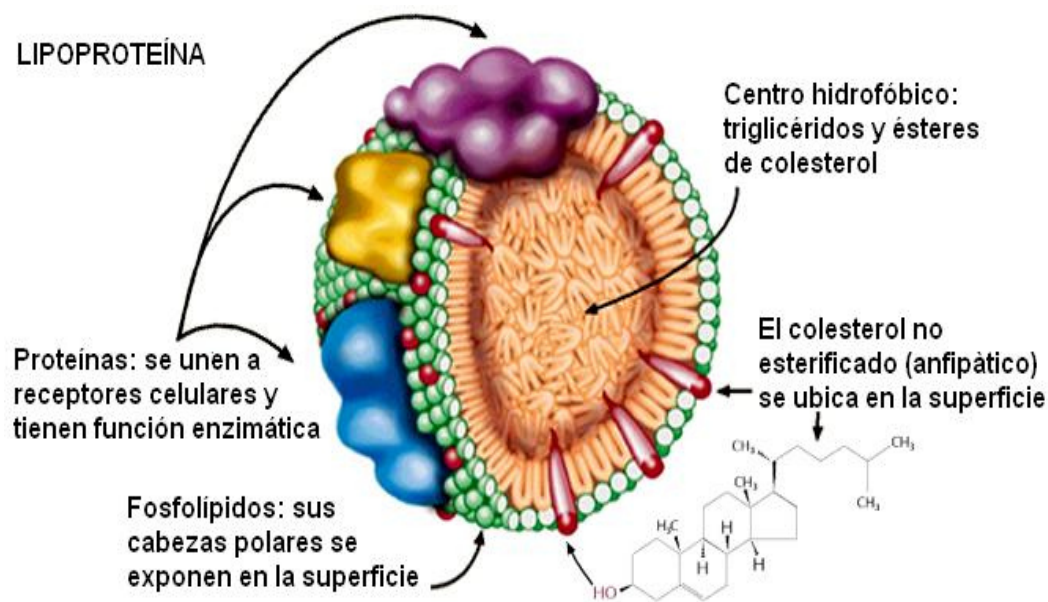


Figura 1. Estructura general de una lipoproteína. Los fosfolípidos se sitúan formando la membrana, con proteínas y colesterol insertados. Los TG, el resto de colesterol y las vitaminas liposolubles se encuentran en el interior de la lipoproteína.

A pesar de que las lipoproteínas no son especies moleculares definidas debido a que sus características dependen de la fase metabólica y síntesis en que se encuentren, se clasifican en cinco familias(**Tabla 1**): quilomicrones(QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Esta clasificación se realiza en función de su densidad determinada mediante centrifugación, su composición en lípidos y proteínas (**Figura 2**) y tamaño (**Figura 3**) .

	QM	VLDL	IDL	LDL	HDL
TAMAÑO (nm)	75-1200	30-80	25-35	18-25	5-12
DENSIDAD (g/l)	<950	950-1006	1006-1019	1019-1063	1063-1210
PROTEÍNAS %	2	9	15-20	19	50
COLESTEROL %	8	16	35	44	22
TRIGLICÉRIDOS %	84	55	25	10	5
FOSFOLÍPIDOS %	6	20	15-20	27	23
PRINCIPALES APOLIPOPROTEÍNAS	AI, AIV, B-48, CIII, E	B-100, CII, E	B-100, CI, CII, CIII, E	B-100	A-I, A-II, AIV, CII; CIII, E

Tabla 1. Características de las lipoproteínas plasmáticas.

1. Los (QM) son partículas visibles al microscopio. Tienen un diámetro de 75 a 1200 nm y una densidad 950 g/l por lo que tienden a formar un sobrenadante en el plasma al dejarlo en reposo. Están constituidos por >80% de TG, la mayor parte de origen dietario. Los QM son las lipoproteínas más grandes y transportan los lípidos y vitaminas liposolubles provenientes de la dieta⁷. Se forman en las células epiteliales que recubren las vellosidades intestinales y pasan al sistema linfático y más adelante a circulación general. En su camino, van liberando AG provenientes de los triglicéridos que contiene. Estos AG son captados por los diferentes tejidos para ser almacenados o metabolizados y obtener así energía. También puede utilizarlos el hígado para sintetizar las lipoproteínas endógenas. Los restos de QM que quedan tras su paso por el sistema linfático y la sangre son eliminados rápidamente en el hígado.
2. Las VLDL tienen un diámetro de 30-80 nm, una densidad de entre 950 y 1006 g/l. Su componente lipídico fundamental son los TG (55%), de origen endógeno⁷, aunque contienen un 16% de colesterol libre y esterificado. Se sintetizan en el hígado. Los TG y fosfolípidos que contiene son de origen hepático, mientras que el colesterol puede ser endógeno o proceder de la lipoproteína LDL.
3. Las IDL por su parte se considera que son los restos de VLDL que quedan tras la pérdida de lípidos por su paso por el torrente sanguíneo. Son de tamaño y composición intermedios entre las VLDL y las LDL. Numerosos estudios las posicionan como un buen predictor en la progresión y severidad de la placa de ateroma⁸.
4. Las LDL tienen un diámetro entre 18 y 25 nm con una densidad entre 1019 y 1063 g/l. Son las principales lipoproteínas transportadoras de colesterol, con hasta un 44% de colesterol en su composición. Se originan a partir de las VLDL por pérdida de ácidos grasos que van siendo captados a su paso por los tejidos.

5. Las HDL⁹, por su parte, tienen un diámetro de 5-12 nm con una densidad entre 1063-1210 g/l. Son las lipoproteínas más pequeñas. Se originan por tres mecanismos: en forma de precursor en el hígado, en el intestino y a partir de material de la superficie de QM y VLDL durante la lipólisis (hidrólisis de los lípidos que contienen que pasan así a los tejidos). Las HDL captan el colesterol sobrante de las células, que lo transporta entonces al hígado para ser eliminado o para ser repartido a otras células que lo necesitan.

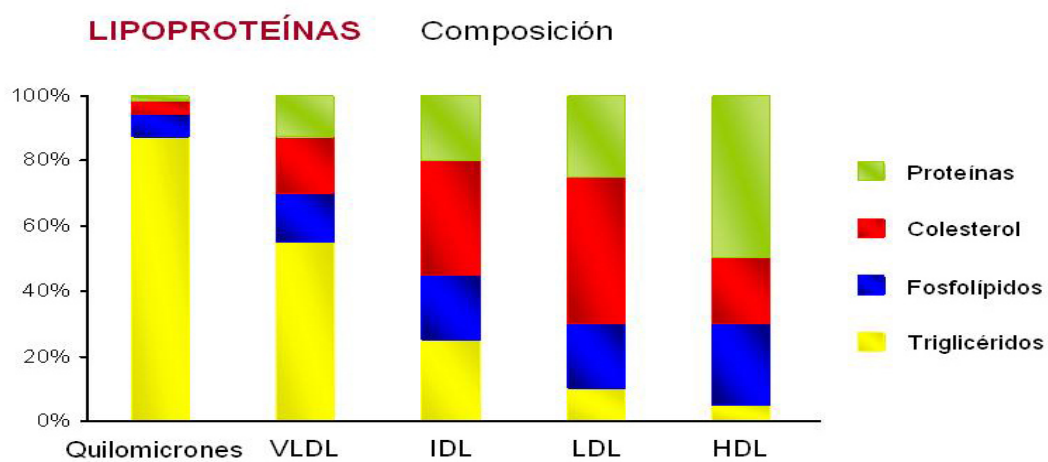


Figura 2. Composición en lípidos y proteínas de los diferentes tipos de lipoproteína.

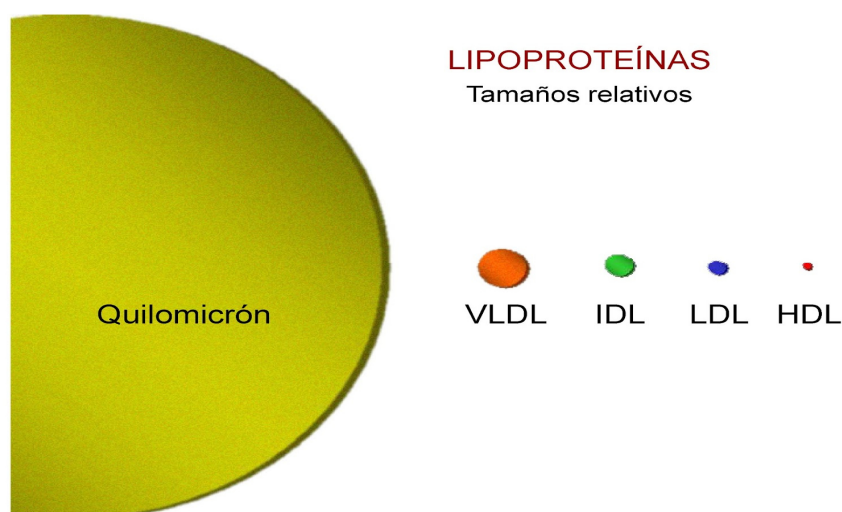


Figura 3. Tamaño relativo de las principales lipoproteínas presentes en la sangre.

1.1.3 Síntesis y secreción de las lipoproteínas ricas en TG

El distinto origen de QM y VLDL viene marcado en los seres humanos por la presencia de dos formas distintas de apolipoproteínas apo B: apo B-48 y apo B-100, ambas producto de un mismo gen (*APOB*). La apo B-100 se sintetiza a nivel hepático, por lo que se secreta a la circulación en las VLDL. En el enterocito, el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) sufre la acción de la enzima apobec-1, que transforma una citosina de uracilo por desaminación oxidativa, lo que conlleva la aparición de un codón de parada en el código de lectura ¹⁰. Como resultado, la proteína que se sintetiza representa el 48% de la secuencia desde su extremo N-terminal, de ahí su nombre apo B-48. Ambas formas de apo B se encuentran a razón de una única molécula por partícula lipoproteica y permanecen en ésta a lo largo de todo su trayecto metabólico en el plasma.

La formación de los quilomicrones en el enterocito y las VLDL en el hígado es un proceso complejo que consiste en el ensamblaje de los distintos tipos de lípidos junto con apolipoproteínas específicas ¹¹. Conforme en el lumen del RE van penetrando las regiones lipofílicas, el complejo entre apo B-100 y lípidos va adoptando progresivamente la conformación de una partícula lipoproteica. Esta partícula es todavía de pequeño tamaño y pobre en TG, por lo que para formarse una VLDL propiamente dicha, la partícula precursora debe fusionarse con otra más grande y rica en TG, carente de apo B-100, que se ha formado en el RE liso. Desde el RE liso, la partícula naciente es transportada al aparato de Golgi, donde sufre la glucosilación de apolipoproteínas e incorporación adicional de fosfolípidos por acción de la proteína transferidora de fosfolípidos (PLTP) ¹². Finalmente, la lipoproteína es secretada por exocitosis al plasma o bien a la linfa mesentérica en el caso de los QM, desde donde llegará a la sangre a través del conducto torácico.

La tasa de síntesis de VLDL y QM es muy variable y está regulada por la composición de la dieta y la disponibilidad de lípidos. La cantidad de AG que dispone el hígado es suma de la lipogénesis, de la lipólisis y de la ingesta. Sin embargo, se ha determinado que la tasa de síntesis de apo B-100 es poco variable, si bien es cierto que su secreción está regulada mediante

degradación cotraduccional (tiene lugar en el RE y es en función de la disponibilidad de lípidos para asociarse con apo B-100) y degradación post-traduccional (especialmente sensible al tipo de AG suministrado al hepatocito) ¹³.

1.1.4 Metabolismo plasmático de las lipoproteínas ricas en TG

El metabolismo plasmático de QM y VLDL es similar y consiste en la hidrólisis intravascular de los TG que transportan por parte de la lipoproteína lipasa (LPL) anclada a la superficie endotelial, lo que permite la captación de los AG resultantes libres por los tejidos subyacentes (**Figura 4**). Una vez en el plasma, los QM y las VLDL experimentan cambios en su composición. Así, los QM se desprenden de fosfolípidos y apo A-IV; si bien es cierto que el cambio más destacable que afecta a QM y VLDL es la adquisición de apo Cs y apo E. La adquisición de apo C-II ¹⁴ va a permitir la acción lipolítica de LPL, que se sintetiza en todas las células parenquimatosas a excepción de las del hígado adulto, y que migra hacia la superficie luminal de las células endoteliales de los capilares que irrigan el tejido, donde se ancla a la membrana celular gracias a la proteína endotelial GPIHBP1, que tiene la capacidad de aumentar la unión de LPL y QM a la superficie celular ¹⁵. Los AG resultantes de la hidrólisis de LPL sobre los TG de QM y VLDL cruzan la barrera endotelial para ser captados por las células de los tejidos subyacentes, que los oxidarán para obtener energía, tal y como sucede en el músculo, o bien los almacenarán previa reesterificación a TG como ocurre en el tejido adiposo. La acción de LPL produce además una remodelación de la partícula lipoproteica cuyo tamaño va reduciéndose paulatinamente. Como resultado se forma una partícula remanente enriquecida en ésteres de colesterol y apo E y que conservará la apo B. La eficiencia de la lipólisis de LPL disminuye conforme se va reduciendo el contenido en TG de la partícula y aumenta el de apo E ¹⁶.

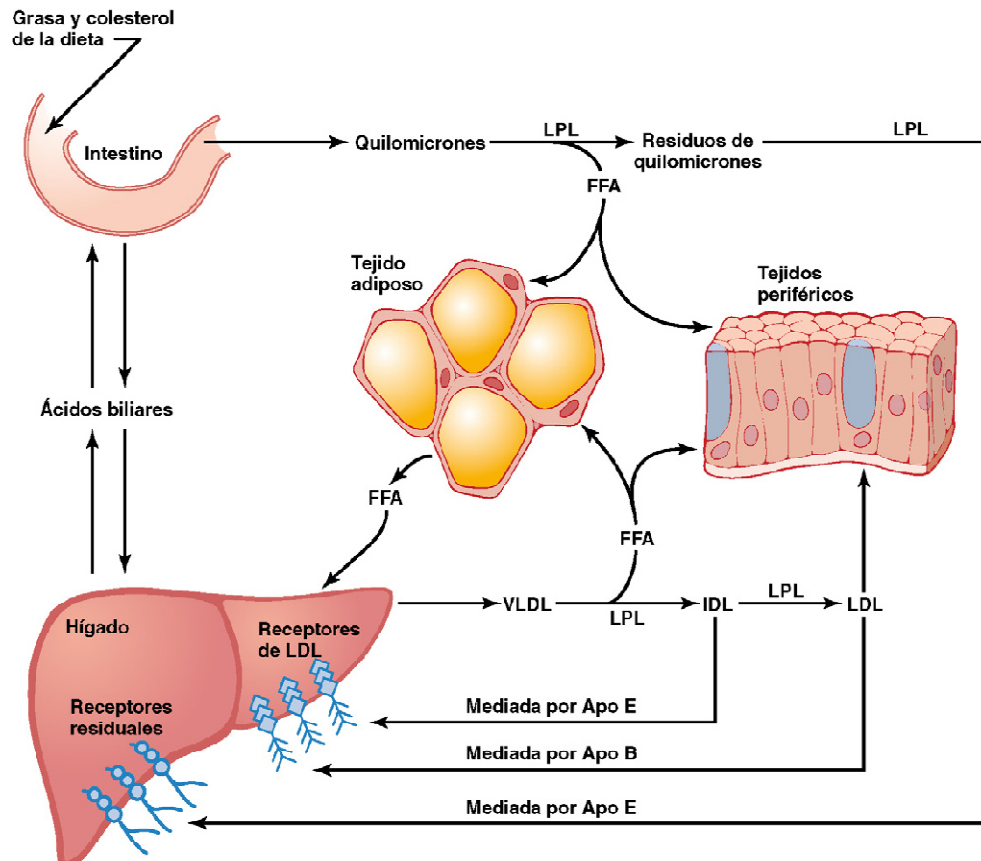


Figura 4. Resumen de las rutas principales para el metabolismo de quilomicrones sintetizados en el intestino y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) sintetizadas en el hígado.
 Figura adaptada de "Harper. Bioquímica ilustrada. 28 edición"

La presencia de apo E permite a las partículas remanentes ser reconocidas por los receptores hepáticos, como son el receptor de LDL (rLDL) principal mecanismo implicado en este proceso, y el receptor relacionado con el rLDL (LRP), que median su captación por endocitosis y, con ello, su eliminación final del plasma. En el caso de las VLDL residuales, la apo B-100 que contienen también puede interactuar con el rLDL. Para la unión de estos remanentes es crucial la pérdida de apo Cs para el reconocimiento por parte de rLDL. La partícula remanente puede llevar asociada además LPL, que tras su acción sobre la partícula precursora, viajará hasta el hígado, donde será captada y degradada conjuntamente con la partícula ¹⁷.

En torno al 50% de las VLDL presentarán un catabolismo adicional en el plasma por parte de LPL, lo que favorece una mayor reducción del tamaño de la partícula, dando lugar a IDL, que serán captadas por el hígado. No obstante, buena parte de las IDL permanecen en circulación

para acabar dando lugar a LDL, cuyo componente mayoritario son ya ésteres de colesterol. En esta conversión, las IDL sufren la acción lipolítica por parte de la enzima HL, lo que acarrea la prácticamente total desaparición de las apolipoproteínas C y E, con lo que apo B-100 pasa a adquirir el papel protagonista como ligando para la captación, mayoritariamente hepática, de las partículas derivadas ¹⁸.

1.1.5 Factores de transcripción implicados en la homeostasia lipídica

Gran parte de los mecanismos implicados en el mantenimiento de la homeostasia lipídica consisten en la regulación de la expresión génica de proteínas clave en el metabolismo de los lípidos ¹⁹. Esta regulación se efectúa mediante factores de transcripción que se activan en respuesta a la variación de las concentraciones de AG, esteroides y ácidos biliares con la finalidad de mantener el aporte de lípidos para la célula y prevenir los efectos indeseados de una sobrecarga de los mismos. Dentro de estos factores de transcripción debe mencionarse los SREBP, que se activan en respuesta a la disminución del contenido de colesterol así como los receptores nucleares LXR (receptor X del hígado), FXR (receptor X farnesenoide) y PPAR (receptor activado por proliferadores de peroxisomas):

1. SREBP. Existen tres isoformas: SREBP-1a, SREBP-1c y SREBP-2. Todos ellos se activan en respuesta a un descenso del colesterol libre en el RE. SREBP-2 estimula principalmente la transcripción de genes relacionados con la biosíntesis del colesterol y el rLDL. La SREBP-1a y sobre todo SREBP-1c regulan fundamentalmente la síntesis de AG, TG y fosfolípidos ²⁰.
2. LXR. Existen dos formas: LXR α que abunda en el hígado y LXR β , cuya localización es prácticamente ubicua. El papel de LXR es muy amplio: su activación favorece la eliminación de colesterol de las células ²¹. A su vez regula la síntesis de sales biliares, la extrusión de colesterol y de fitoesteroides, la hidrólisis de TG de las lipoproteínas y el intercambio de lípidos entre ellas ²².

3. FXR. Controla la homeostasia de los ácidos biliares, expresándose abundantemente en el tejido enterohepático. Su activación determina la inhibición de la síntesis hepática de los ácidos biliares. A su vez regula también la expresión de apo C-II, que la aumenta, y de apo C III, que la disminuye, lo que implica a FXR en el metabolismo plasmático de los TG ²³.
4. PPAR. Tiene un papel fundamental en la homeostasis de los AG. Existen tres subtipos y en todos ellos se ha descrito una posible influencia sobre la concentración de TG ²⁴, si bien es cierto que solo se ha evidenciado en PPAR α de modo regular un efecto hipotrigliceridemiante, promoviendo el catabolismo de los TG lipoproteicos y la captación y oxidación de los AG resultantes.

1.1.6 Importancia de los TG

La ingestión de grasas en la dieta varía considerablemente en personas de diferentes culturas, con un promedio de apenas el 10-15% de ingestión calórica en algunas poblaciones asiáticas hasta el 30-45% de las calorías en muchas poblaciones occidentales. Para muchas personas, el uso energético de las grasas por el organismo es, por tanto, tan importante como el de los hidratos de carbono. Además, muchos de los hidratos de carbono ingeridos en cada comida se convierten en TG, después se almacenan y, por último, se utilizan en forma de AG liberados de los TG para obtener energía. Las largas cadenas hidrocarbonadas de los AG poseen una gran capacidad para liberar una cantidad máxima de energía con la oxidación, por contener una importante cantidad de carbono en forma totalmente reducida, lo que les convierte en la forma más eficaz de almacenar energía, constituyendo la principal reserva energética del organismo animal (como grasas) y en los vegetales (aceites) ¹.

Además presentan otras funciones destacables como productores de calor metabólico mediante su oxidación, aislantes térmicos y protección mecánica en tejido adiposo.

1.2 Hipertrigliceridemia: definición, prevalencia, fenotipos clínicos y etiología

El término de hipertrigliceridemia (HTG) engloba a un grupo de trastornos del metabolismo lipídico que cursan con un exceso de VLDL, de QM o de las partículas remanentes de ambos en sangre. Su etiología es muy variada debido a que en la mayor parte de las ocasiones se debe a la interrelación entre unos factores ambientales favorecedores y una herencia poligénica predisponente. Más raramente, pueden aparecer como consecuencia de mutaciones graves que afectan a genes involucrados en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG, como *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPHBP-1* o *LMF-1*²⁵.

Las HTGs se asocian con elevada frecuencia a trastornos muy prevalentes como son la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus (DM) y el consumo excesivo de alcohol. A su vez, la HTG se ha considerado un factor de riesgo cardiovascular independiente y también como agente causal de pancreatitis aguda cuando las cifras de TG son muy elevadas²⁶.

Para el diagnóstico de las HTGs es necesaria la realización de un análisis de sangre venosa precedido de 12-14 horas de ayuno, evitando en la medida de lo posible la venóstasis y retrasando la extracción en caso de enfermedad, cirugía, traumatismo grave, fin de embarazo o lactancia. Se consideran como valores óptimos de TG plasmáticos cifras por debajo de los 150 mg/dl, aunque se ha establecido un límite superior de normalidad para la cifra plasmática de TG en 200mg/dl²⁷ (**Tabla 2**).

La prevalencia de HTG en la población española es poco conocida²⁸ posiblemente como consecuencia de la dificultad en el seguimiento temporal por la variabilidad interindividual en la cifra de TG así como por su heterogeneidad etiológica. Así pues, en España, encontramos cifras que oscilan del 8% en población laboral joven²⁹, al 17% en población laboral³⁰, al 29% en la población general³¹. A nivel internacional también se objetiva gran variabilidad: del 30% en población general norteamericana³² al 40% en caso de existir antecedente de cardiopatía isquémica³³, llegando incluso a una prevalencia del 57,3% en un estudio mejicano³⁴ sobre población general. Estos datos no hacen más que demostrar la enorme variabilidad de los trastornos de los TG (**Tabla 3**).

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III		
Normal	<150 mg/dl	<1,7 mmol/l
En el límite alto	150-199 mg/dl	1,7-2,3 mmol/l
TG altos	200-499 mg/dl	2,3-5,6 mmol/l
TG muy alto	>500mg/dl	>5,6 mmol/l
The Endocrine Society 2010		
Normal	<150 mg/dl	<1,7 mmol/l
HTG ligera	150-199 mg/dl	1,7-2,3 mmol/l
HTG moderada	200-999 mg/dl	2,3-11,2 mmol/l
HTG severa	1000-1999 mg/dl	11,2-22,4 mmol/l
HTG muy severa	>2000 mg/dl	>22,4 mmol/l

Tabla 2. Valores de referencia de las concentraciones séricas de TG.

Las denominaciones de HTG ligera y moderada corresponden al riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular prematura e incluye a la gran mayoría de sujetos con HTG. HTG severa conlleva riesgo de aumentar sus niveles por encima de 2000 mg/dl con el consecuente riesgo de pancreatitis. A su vez, en función de los niveles de TG, se puede orientar la etiología del cuadro

Tabla adaptada de *Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab*

ESTUDIO	POBLACIÓN	ORIGEN	EDAD	N	TG	
					% > 150 mg/dl	% >200 mg/dl
DRECE II ³¹	General	España	49,8 (8,6)	1800	29,1	-
Ibermutuamur ²⁹	Laboral	España	36,4 (11)	216914	-	8,3
Icaria ³⁰	Laboral	España	36 (10)	594701	17,1	-
Munguía C. ³⁴	Laboral	Méjico	44 (7)	1179	-	57,3
Lahoz C. ³³	Cardiopata	EEUU	65,3 (10)	7823	39,7	-

Tabla 3. Prevalencia de HTG en distintos estudios poblacionales

1.2.1 Clasificación de las HTG

La forma más clásica de catalogar los trastornos de los lípidos es la clasificación fenotípica de Fredrickson³⁵ (**Tabla 4**). Se trata de una clasificación descriptiva que consta de 6 fenotipos diferentes. El fenotipo I se define por la presencia de QM en plasma en ayunas, el fenotipo IIa por el aumento de β -lipoproteínas, el IIb por el aumento de β y pre- β -lipoproteínas, el fenotipo III por la presencia de una banda ancha en la región β en la electroforesis de lipoproteínas, el fenotipo IV por un aumento de pre- β -lipoproteínas y el fenotipo V por la presencia de QM con aumento de pre- β -lipoproteínas. A efectos prácticos, según la clasificación de Fredrickson, podemos ordenar las hiperlipoproteinemias como:

- Hipercolesterolemia pura: fenotipo IIa.
- Hiperlipemia mixta: fenotipos IIb y III.
- Hipertrigliceridemia pura: fenotipos I, IV y V.

El principal problema de esta clasificación es que no aporta datos sobre la etiología del cuadro por lo que en la práctica clínica actual no se considera como suficiente para un correcto tratamiento del paciente.

Fenotipo	Alteración lipoproteica	Colesterol	TG	Apariencia del suero
I	QM ↑	Normal ó ↑	↑↑↑↑	Cremoso
IIa	LDL ↑	↑↑↑	Normal	Claro
IIb	LDL y VLDL ↑	↑↑↑	↑	Moderadamente turbio
III	IDL ↑	↑↑	↑↑↑	Turbio
IV	VLDL ↑	Normal ó ↑	↑↑↑	Turbio
V	VLDL y QM ↑	Normal ó ↑	↑↑↑↑	Latescente

Tabla 4. Clasificación de las hiperlipoproteinemias según los fenotipos de Fredrickson y colaboradores.

Con la premisa conseguir un sistema de clasificación basado en las alteraciones genéticas y en la fisiopatología responsable de las mismas para poder establecer un diagnóstico nosológico del cuadro y optimizar así el tratamiento se observó que, al igual que suele suceder en la mayoría de las enfermedades, la elevación patológica de las concentraciones séricas de los TG resulta del efecto, en diferente grado, de las características genéticas del individuo y de numerosos factores ambientales entre los que destacan la dieta, el estilo de vida y la exposición a fármacos y agentes tóxicos ³⁶. Además hay otro grupo no menos importante de patologías endocrinas, metabólicas, renales, hepatobiliares y autoinmunes que pueden cursar con HTG como una manifestación más de su espectro sindrómico. Estas diferencias etiológicas nos permiten clasificar las HTG en dos grandes grupos: HTG primarias e HTG secundarias. Cuando las alteraciones lipoproteicas son la única manifestación de la enfermedad y éstas son consecuencia directa de la alteración de los genes y proteínas que regulan el metabolismo lipídico se conocen como **HTGs primarias**. En los casos que el exceso sérico de TG se deba a causas ambientales o a otra enfermedad previa subyacente se clasifican como **HTGs secundarias**³⁷. Esta clasificación es importante de cara a determinar la estrategia terapéutica más óptima para cada paciente. Las alteraciones primarias van a requerir modificaciones en el estilo de vida y, en la mayoría de los casos, administración de fármacos. Las alteraciones secundarias se corrigen, por lo general, con el tratamiento de la enfermedad causal y sólo en situaciones especiales será necesario administrar tratamiento. La estrategia terapéutica será distinta en función de su etiología.

Además de la clasificación en sus formas primarias y secundarias, hay que tener en cuenta que las HTG pueden presentarse a su vez como la única alteración del perfil lipídico (HTG aislada) o en su defecto estar asociada también a una elevación de las concentraciones de colesterol (hiperlipidemia mixta). Ambas alteraciones lipídicas pueden compartir la misma etiología o, por el contrario, ser fenómenos independientes.

1.2.2 HTG primarias

La cantidad de TG en plasma depende de una interacción entre factores genéticos y ambientales. Estos determinantes genéticos constituyen una maraña de gran complejidad formada por un elevado número de genes de baja penetrancia y con una elevada heterogeneidad en sus posibles polimorfismos y mutaciones (**Tabla 5**). Dentro de este grupo se incluyen aquellas alteraciones con un componente genético claro y bien identificado (alteraciones monogénicas) y un segundo grupo, no menos importante por su mayor frecuencia de presentación, caracterizado por las interacciones producidas entre factores genéticos mal identificados y factores ambientales (alteraciones poligénicas)³². Dentro de las HTG primarias encontramos: hiperlipemia familiar combinada, hiperquilomicronemia familiar, disbetalipoproteinemia e HTG familiar (**Tabla 6**).

Proteína	Gen	Locus	Función
Apolipoproteína A-IV	APOA4	11q23	Activador de LPL y LCAT
Apolipoproteína A-V	APOA5	11q23	Probable activador de la lipólisis mediada por LPL y ApoC-II y posible inhibidor de la producción hepática de VLDL
Apolipoproteína B	APOB	2p24.1	Proteína estructural principal de los QM, VLDL y LDL y ligando de los receptores de LDL
Apolipoproteína C-II	APOC2	19q13.1	Cofactor activador de LPL
Apolipoproteína C-III	APOC3	11 q23.3	Inhibidor de LPL y del aclaramiento de partículas ricas en TG mediado por Apo E
Apolipoproteína E	APOE	19q13.2	Ligando a receptores de remanentes de partículas ricas en TG
Factor 1 de transcripción 5'	USF1	1q21-23	Regulador de la expresión de numerosos genes relacionados con el metabolismo lipídico y de la glucosa y presión arterial
Lipasa hepática	LIPC	15q21.3	Catabolismo de los remanentes de partículas ricas en TG
Lipoproteín Lipasa	LPL	8p21.3	Hidrólisis de las lipoproteínas ricas en TG
Receptor de VLDL	VLDLR	9p24	Unión de VLDL a células de músculo y tejido graso
Receptor scavenger clase B	SCARB1	12q24.31	Captación de lipoproteínas modificadas
Translocasa de ácidos grasos CD36	CD36	7q11.2	Captación de las lipoproteínas oxidadas en los macrófagos

Tabla 5. Principales genes y proteínas relacionadas con el metabolismo de los TG.

1.2.2.1. Hiperlipemia familiar combinada

Se trata de una hiperlipemia primaria cuya característica fundamental es la presencia de un fenotipo lipídico cambiante dentro de una misma familia e incluso dentro de un mismo individuo a lo largo del tiempo. Su patrón de agregación familiar parece sugerir una herencia autosómica dominante aunque parece ser que hay más de un gen implicado en su etiopatogenia. Es un trastorno frecuente, con una prevalencia estimada de un 1-2% en población general, lo que significa que en España entre 500.000 y 900.000 personas pueden presentar este trastorno³⁸. Lo más frecuente es que curse con hiperlipemia mixta por elevación de colesterol unido a LDL y TG transportados por VLDL, aunque también puede presentarse como una HTG o una hipercolesterolemia aislada. Sus manifestaciones clínicas son escasas y tiende a manifestarse a partir de la segunda década de vida asociándose a numerosos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como la obesidad, la hiperuricemia y la intolerancia a la glucosa.

El interés de este trastorno radica en su importante asociación con enfermedad cardíaca prematura, estimándose una prevalencia de hasta el 38% en supervivientes de cardiopatía isquémica por debajo de los 40 años³⁹, lo que la convierte en la causa metabólica hereditaria más frecuente de aterosclerosis prematura.

Debido a su heterogeneidad y complejidad y a que el defecto molecular exacto no se conoce con exactitud se carece, de momento, de un marcador bioquímico específico para su diagnóstico. Por ello, resulta imprescindible la recogida de los antecedentes familiares y la observación en ellos del patrón dominante con fenotipo variable⁴⁰. **(Tabla 7)**

FAMILIA AFECTADA
Dos o más miembros de 1er grado afectados de hiperlipemia mixta o de combinaciones de fenotipo entre hipercolesterolemia pura (IIa), hiperlipemia mixta (IIb) o HTG (IV). Exclusión de:
<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de xantomas tendinosos en la familia • [LDL colesterol] > 300 mg/dl en dos o más familiares de primer grado con fenotipo IIa
DIAGNÓSTICO DEL MIEMBRO DE LA FAMILIA AFECTADO:
Diagnóstico del miembro de la familia afectado: 1. En adultos: CT > 240 mg/dl (o LDL colesterol > 160 mg/dl) y/o TG > 200 mg/dl En < 20 años: CT > 200 mg/dl (o LDL > 130mg/dl y/o TG > 120 mg/dl) 2. Descartar factores causales (criterios de exclusión para el diagnóstico) <ul style="list-style-type: none"> • IMC > 35 Kg/m² • Hb A1c > 10 % (en sujetos con hiperlipemia mixta o hipertrigliceridemia) • Hipotiroidismo no controlado (TSH > 5 UI/ml) • Consumo de alcohol > 40 g/día

Tabla 7. Criterios diagnósticos de hiperlipemia familiar combinada utilizados en algunos estudios

Alteración metabólica caracterizada por una intensa quilomicronemia en ayunas con una concentración normal de VLDL y baja de HDL y LDL. Se trata de un trastorno muy raro, con patrón de herencia autosómica recesiva y una prevalencia estimada de aproximadamente un caso por millón de nacidos. Es debida a la falta de actividad de LPL, bien sea por un defecto en la propia enzima (deficiencia familiar de LPL) o bien en su activador, la apo C-II (deficiencia familiar de apo C-II) lo que impide que los QM y VLDL sean hidrolizados de forma adecuada y, en consecuencia, se originará una intensa HTG (>1000 mg/dl). Clínicamente cursará con episodios de dolor abdominal recurrentes en la infancia, alteraciones del desarrollo ponderal, presencia de xantomas eruptivos en nalgas y extremidades, lipemia retinalis y hepato-esplenomegalia. Su complicación más grave y la que condiciona la morbilidad es el desarrollo de episodios recurrentes de pancreatitis aguda ⁴¹.

1.2.2.3 Disbetalipoproteinemia

Trastorno reconocido por la elevación en las concentraciones plasmáticas de TG y colesterol asociado a la presencia de unas VLDL de composición atípica que muestran una movilidad electroforética β en lugar de pre- β , como sería lo habitual, denominándose las β -VLDL o β -flotantes. Su prevalencia es poco conocida, calculándose entre un 0,01-0,04% de la población general y comportándose con un patrón de herencia autosómica recesiva. Los niveles de lípidos muestran una amplia variación con valores de colesterol total y TG > 300mg/dl ⁴²

En su patogenia es clave el papel de apo E, una proteína de 299 aminoácidos que constituye un elemento de reconocimiento de VLDL por parte de los receptores hepáticos. Las 3 variantes principales las constituyen los alelos E2, E3 y E4, cuyas combinaciones dan lugar a los 6 genotipos. Los individuos que presentan homocigosis para *APOE2* presentan retraso en el aclaramiento de las VLDL a nivel hepático. La frecuencia de este genotipo E2/E2 en población general es de un 1%; sin embargo, solo 1 de cada 50-100 homocigotos desarrollará la enfermedad ⁴³, ya que para su expresión clínica ha de coexistir otra alteración, ya sea otra

alteración genética del metabolismo lipídico u otro tipo de enfermedad (obesidad, DM, hipotiroidismo) o ambiental (consumo de alcohol o determinados fármacos).

La clínica aparece a partir de los 20 años de edad, siendo la obesidad el factor desencadenante en la mayoría de los pacientes. Es característica la presencia de xantomas tuberosos en áreas de apoyo y de xantomas estriados de color anaranjado en los pliegues palmares e interdigitales de las manos, considerados patognomónicos de esta alteración. Son también frecuentes la presencia de arco corneal y xantelasmas. La mitad de los pacientes desarrollan aterosclerosis prematura y grave con afectación tanto de las arterias periféricas como centrales⁴⁴.

1.2.2.4 HTG familiar

Es la forma más frecuente de HTG primaria aislada con una prevalencia estimada en población general del 0,5-1% y con un patrón de herencia autosómica dominante. En este caso el fenotipo siempre será el mismo para los individuos afectados dentro de la misma familia. Se caracteriza por una elevación de TG a expensas de las VLDL sin aumento de QM ni de LDL, por lo que se corresponde con el fenotipo IV de la clasificación de Fredrickson⁴⁵. Su etiología es diversa, siendo consecuencia de una sobreproducción de VLDL, de una hidrólisis más lenta por parte de LPL debido al mayor tamaño de las VLDL o bien de una combinación de ambas.

No posee ningún rasgo clínico ni bioquímico patognomónico, siendo común su asociación con obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia insulínica o hiperuricemia. Sus manifestaciones clínicas dependen del grado de HTG y rara vez se manifiestan por debajo de los 20 años⁴⁶. Normalmente, cuando las cifras son inferiores a 500 mg/dl no presentan manifestaciones externas de la enfermedad. Causas tales como una dieta rica en hidratos de carbono, ingesta enólica y la toma de anovulatorios agravarán la HTG. Cuando los TG superan la cifra de 1.000 mg/dl el cuadro se transforma en un síndrome quilomicronémico, con dolor abdominal, xantomas eruptivos y elevado riesgo de pancreatitis. Para su correcto diagnóstico es imprescindible el estudio familiar.

	Hiperlipemia familiar combinada	Hiper-quilomicronemia familiar	Disbeta-lipoproteinemia	HTG familiar
Frecuencia	1-2%	<0,0000001%	0,01 - 0,04%	0,5-1%
Herencia	Autosómica dominante	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica dominante
Edad de presentación	>20 años	<10 años	>20 años	>20 años
Fenotipo	IIA, IIB ó IV	I (↑ QM)	III	IV (↑VLDL)
Etiopatogenia	Desconocida	↓ LPL / ↓ Apo C-II	Apo E	↑VLDL
Colesterol	Normal ó ↑	Normal ó ↓	↑	Normal ó ↑
TG	Normal ó ↑	5000-2000 mg/dl	400-1000 mg/dl	200-500 mg/dl
Xantomas	-	+	+	+
Lipemia retinalis	-	+	+	-
Cardiopatía isquémica	+	-	+	+
Diagnóstico	Genealogía familiar	↑ de QM	Genotipo E2/E2	↑ de TG con herencia dominante

Tabla 6. Características clínicas y analíticas de las principales HTG primarias

1.2.3 HTG secundarias

Se definen como alteraciones metabólicas surgidas en el seno de otras patologías de distinto origen o como consecuencia del tratamiento con algunos fármacos. Su diagnóstico se basa en la existencia de una enfermedad con capacidad para alterar el metabolismo lipídico aunque se debe tener presente que la falta de normalización de los lípidos y lipoproteínas tras la corrección de la enfermedad original nos indica la necesidad de realizar estudios bioquímicos y familiares debido a que pueden coexistir una enfermedad potencialmente hiperlipemiente y una hiperlipemia primaria. Las hiperlipemias secundarias pueden clasificarse de diversas formas, siendo unas de las más comunes su clasificación según el fenotipo de Fredrickson (**Tabla 8**), aunque hay que tener en cuenta que una misma enfermedad puede cursar con diferentes fenocopias a lo largo de su evolución. Entre las causas secundarias más frecuentes de HTG encontramos a la DM, la obesidad, la enfermedad renal crónica, el enolismo, el hipotiroidismo, consumo de fármacos o la infección por VIH ⁴⁷.

Proceso		Colesterol	TG	Fenotipos de Fredrickson (más frecuentes)					
				I	IIa	IIb	III	IV	V
Diabetes mellitus		↑	↑↑			*		*	
Obesidad		↑	↑					*	*
Consumo alcohol			↑↑					*	*
Hipotiroidismo		↑↑	↑			*		*	
Síndrome nefrótico		↑↑	↑		*	*			
Insuficiencia renal crónica		↑	↑↑			*	*	*	
Mieloma		↑	↑			*			
Embarazo		↑	↑			*			
Fármacos	Antirretrovirales		↑↑					*	*
	β-bloqueantes		↑			*			
	Diuréticos		↑					*	
	Corticoides	↑	↑			*			
	Anticonceptivos	↑	↑					*	
	Ácido retinoico		↑↑					*	*

Tabla 8. Principales HTG secundarias con sus alteraciones lipídicas y fenotipos de Fredrickson posibles

1.2.3.1 HTG y DM

La DM es una entidad clínica que cursa con alteraciones no sólo en el metabolismo de los carbohidratos y proteínas sino también en el de los lípidos, siendo la HTG la dislipemia más prevalente en el paciente diabético. Su prevalencia varía entre un 20-60 %, y es tres veces mayor que en la población no diabética de la misma edad. Su mecanismo etiopatogénico se debe a la deficiencia en la acción de la insulina ⁴⁸, lo que favorecerá la lipólisis del tejido adiposo con la consecuente liberación de AG libres a la circulación general y a su vez ocasionará una disminución de la actividad de LPL, lo que provocará un menor aclaramiento de las VLDL y QM plasmáticos(**Figura 5**).

Así pues, en la DM mal controlada será fácil encontrar elevaciones importantes de TG con aumentos de las VLDL e incluso de QM y descensos del cHDL lo que se traducirá en un sustrato perfecto para el desarrollo de arterioesclerosis. Cuando el déficit de insulina no es tan marcado se suele encontrar una hipertrigliceridemia más discreta, asociada a ligeros aumentos del LDL. Por tanto, un buen control metabólico de la DM casi por completo el perfil lipoproteico.

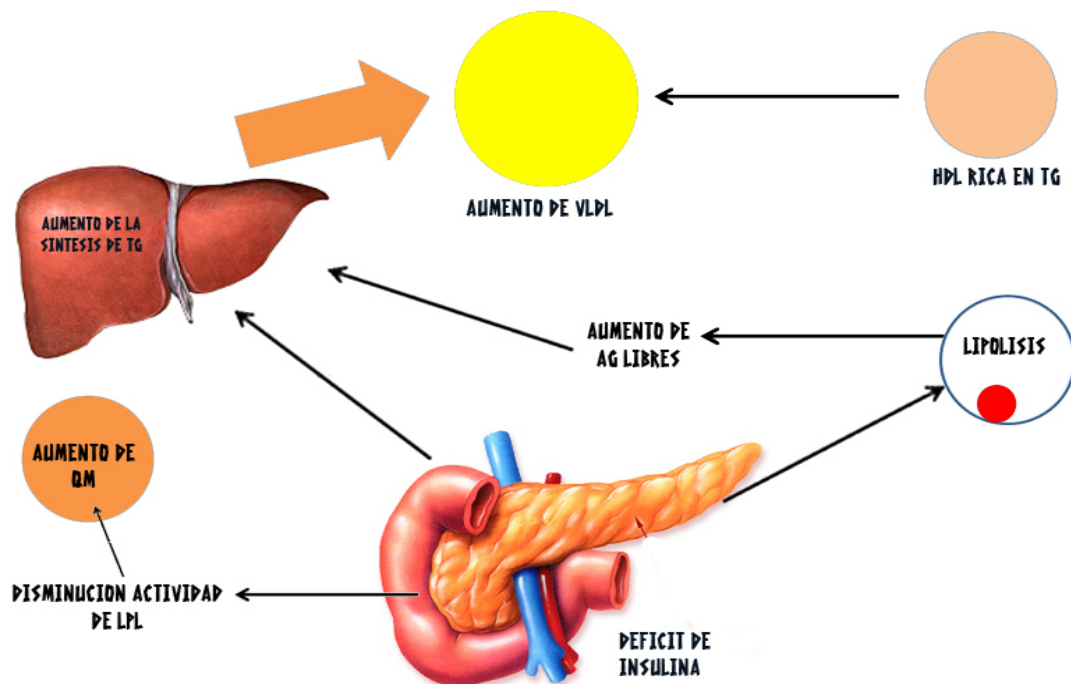


Figura 5. Relación del déficit de insulina y las alteraciones del metabolismo de los TG

1.2.3.2 HTG y obesidad

Los efectos de la obesidad sobre el metabolismo de las lipoproteínas séricas son complejos, no existiendo una relación directa entre grado de obesidad y concentraciones plasmáticas de lípidos. De hecho, no todos los pacientes con obesidad presentan alteraciones metabólicas. Sólo aquellos con obesidad central y acumulación de grasa visceral las desarrollarán.

En la obesidad hay un estado de resistencia a la insulina que favorece una mayor liberación de AG libres hacia el hígado y conlleva un incremento de la síntesis de apo B⁴⁹. Esto tendrá como resultado una mayor secreción de VLDL así como el depósito ectópico de grasa a nivel del hígado en lo que se conoce como esteatosis hepática. **(Figura 6)**

Desde el punto de vista epidemiológico cada vez hay más pruebas de que la obesidad es responsable de gran parte de las dislipemias en las sociedades desarrolladas. A esto contribuyen dos factores. El primero tiene que ver con el deterioro de los hábitos de vida, en particular con la disminución de la actividad física y la ingesta elevada de productos de alta densidad calórica ricos en AG saturados y colesterol que suprimirán la actividad de los receptores de LDL. El segundo, la hiperproducción de VLDL, que favorecerá su transformación en LDL. Ambas situaciones van a provocar una elevación del nivel plasmático de LDL y TG así como un descenso de HDL lo que facilitará el desarrollo de arterioesclerosis. Esta influencia negativa sobre el metabolismo lipídico puede revertirse mediante la pérdida de peso⁵⁰.

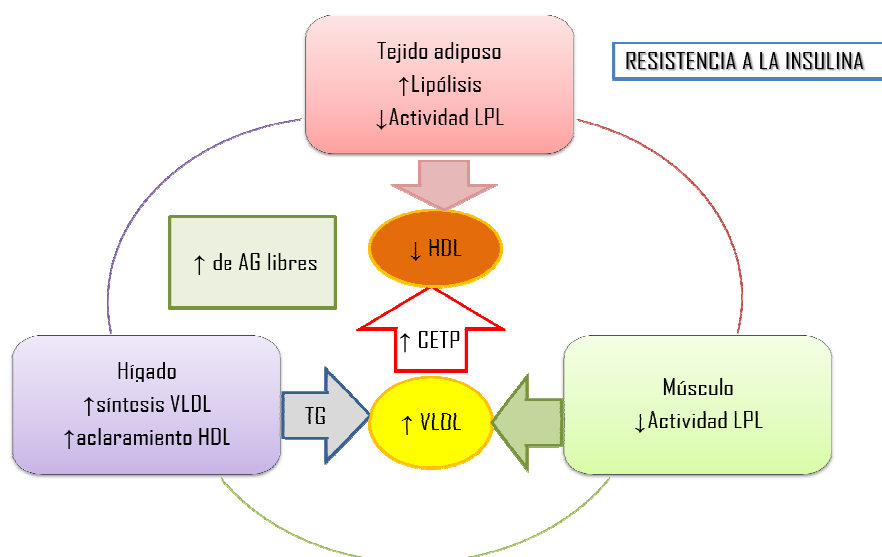


Figura 6. Resistencia a la insulina y perfil lipoproteico aterogénico.

1.2.3.3 HTG y alcohol

Es una de las causas de HTG secundaria más comunes estando presente hasta en el 25% de las HTG severas. Además, la asociación de consumo de alcohol, DM y obesidad presenta un efecto sinérgico sobre la concentración de TG que pueden alcanzar concentraciones muy elevadas ⁵¹. En muchas ocasiones es suficiente la supresión en su consumo para la completa o casi completa normalización de los valores de TG.

Los cambios producidos por el consumo de alcohol son, por un lado, el aumento de la concentración en plasma de AG libres y glicerol por la oxidación del etanol hacia acetato a nivel hepático bloqueando así el catabolismo de los AG y, por otro lado, el incremento de los TG en todas las lipoproteínas encargadas de su transporte. A su vez, si la concentración de TG es elevada, se producirá un aumento del colesterol total y un incremento de las concentraciones de HDL.

1.2.3.4 HTG e hipotiroidismo

Causa muy frecuente de hipercolesterolemia. Se estima que el 50% de los hipotiroideos cursan con hipercolesterolemia y, de éstos, el 50% asocia a su vez también HTG ⁵². La base patogénica parece residir en una alteración de la actividad de los receptores LDL, que disminuye ante los bajos niveles de tiroxina.

El hipotiroidismo es una patología muy prevalente en población general y en muchas ocasiones cursa de manera paucisintomática por lo que es aconsejable realizar una determinación de TSH en todo paciente hipercolesterolémico antes de catalogarlo como portador de una forma primaria.

1.2.3.5 HTG y síndrome nefrótico

Se asocia con gran frecuencia a hipercolesterolemia y en menor medida a HTG y elevación de los niveles de lipoproteína (a). Su mecanismo etiopatogénico parece estar relacionado con el incremento en la síntesis de apo B como respuesta a la hipoalbuminemia. Esta hiperproducción

de apo B se traducirá en un aumento de la secreción hepática de las VLDL debido al mayor flujo de AG libres al hígado y al enlentecimiento de la cascada metabólica de las VLDL en IDL y LDL ⁵³.

1.2.3.6 HTG y enfermedad renal crónica

Muy frecuentemente asocia alteraciones en la concentración y composición de las lipoproteínas plasmáticas destacando sobretodo la presencia de HTG a expensas de VLDL así como una disminución de los niveles de HDL ⁵⁴. Su etiopatogenia es consecuencia de un descenso de la actividad de LPL así como de un aumento de la síntesis hepática de TG. Su frecuencia es aún mayor en los pacientes en hemodiálisis o en diálisis peritoneal ambulatoria pudiendo persistir la alteración del metabolismo lipídico, posiblemente por la medicación inmunosupresora administrada, tras la realización del trasplante renal.

1.2.3.7 HTG y VIH

El incremento de TG se acompaña habitualmente de disminución en las concentraciones séricas de HDL y LDL. La prevalencia y severidad del trastorno lipídico dependerá del estadio evolutivo de la enfermedad, del estado nutricional del paciente así como del tratamiento antirretroviral ⁵⁵. En el paciente VIH hay una redistribución de la grasa corporal hacia compartimentos más viscerales que implicará mayor resistencia a la insulina, hiperinsulinismo y sobreproducción de VLDL.

1.2.3.8 HTG y embarazo

Es frecuente encontrar hipercolesterolemia e HTG sobretodo en el último trimestre del embarazo. Estas alteraciones tienden a desaparecer tras el parto. Es importante reseñar que el embarazo puede agravar considerablemente una HTG o hipercolesterolemia previa, siendo especialmente llamativas y peligrosas las complicaciones derivadas de las hiperquilomicronemias congénitas, pudiendo aparecer pancreatitis agudas muy graves, síndrome

de hiperviscosidad y preeclampsia. Estas complicaciones son prevenibles con las medidas adecuadas puestas en práctica a tiempo ⁵⁶.

1.2.3.9 HTG y consumo de fármacos

Algunos fármacos han sido implicados en la aparición de hiperlipoproteinemias o en la exacerbación de un trastorno lipídico ya existente.

Los inhibidores de la proteasa inducen lipodistrofia e intolerancia a la glucosa junto con hipercolesterolemia e HTG ⁵⁷ que puede llegar a ser muy severa como ocurre con el ritonavir, que produce concentraciones séricas de TG >1000 mg/dl.

Determinados diuréticos del grupo de las tiazidas se han relacionado con aumentos en la concentración de TG y, en menor medida, de colesterol; aunque es cierto que su efecto es dosis-dependiente y a las dosis terapéuticas actuales carecen de un efecto dislipémico patológico ⁵⁸.

Efectos similares son producidos por los β -bloqueantes no cardioselectivos, produciendo elevaciones de la concentración de TG de un 20-30%. Los β -bloqueantes cardioselectivos tienen un efecto nulo o mucho menor sobre el metabolismo lipoproteico.

Los corticoides provocan resistencia a la insulina, hiperinsulinismo y aumento de la producción hepática de VLDL. A su vez parecen ejercer efectos dosis dependiente sobre el perfil lipoproteico, con efecto depresor sobre HDL ⁵⁹.

El tratamiento mantenido con anticonceptivos orales, a pesar de su efecto lipídico beneficioso por disminuir las concentraciones de LDL y aumentar las de HDL, puede inducir también HTG a expensas de un aumento en la síntesis de VLDL y/o una disminución de su catabolismo. Este efecto nocivo va a depender de la dosis, vía de administración y tipo de estrógeno ó progestágeno empleado así como de la presencia previa de dislipemia ⁶⁰.

Los retinoides empleados para el tratamiento del acné, como la isotetrionina, se acompañan de una elevación de TG por estimulación de su síntesis hepática ⁶¹.

1.3 HTG y patologías asociadas

Es bien conocido que la HTG, al igual que ocurre con la hipercolesterolemia, constituye un FRCV asociado con el desarrollo de aterosclerosis.

La aterosclerosis constituye el sustrato principal para el desarrollo de enfermedad del aparato circulatorio que es, en la actualidad, la principal causa de mortalidad y hospitalización en España y demás países desarrollados, sobre todo a expensas de eventos coronarios y cerebrovasculares agudos ⁶²(Figuras 7 y 8. Tabla 9). Además de su papel como FRCV, las HTGs también destacan por su asociación con otras enfermedades con importante impacto sobre la salud como son la pancreatitis aguda (PA), la esteatosis hepática y la DM.

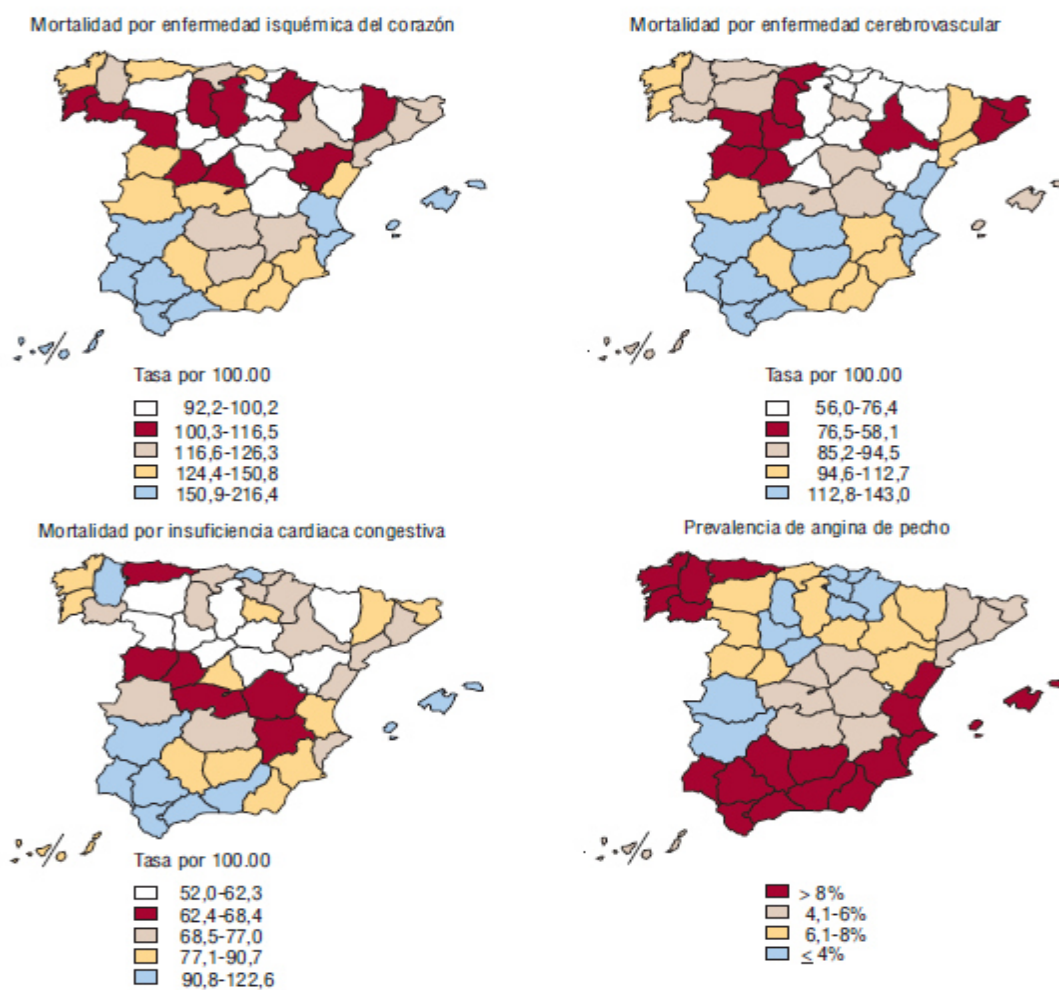


Figura 7. Tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en las comunidades de España. Adaptada de Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo A. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. Rev Esp Cardiol Supl. 2006;6:3-12

País	Total				
	Enfermedad circulatoria	Enfermedad corazón	Cáncer (todos)	Enfermedad respiratoria	Accidentes de tráfico
Europa (27 países)	209,9	76,5	166,9	41,2	6,5
España	137,8	43,8	152,4	45,2	5,1
Alemania	208,7	80,9	158,6	37	4,4
Austria	213	97,8	159,9	28,3	6,9
Bélgica	182,7	59,5	170,1	60,2	10
Bulgaria	621,7	114,3	156,4	38,2	9,1
Dinamarca	159,5	59,8	188,9	66,5	5,5
Estonia	423,6	204,8	187,3	23,9	8,1
Francia	119,5	32,1	164,7	27,6	6,9
Grecia	228,9	62,1	149	49,1	11,8
Holanda	146,7	40,6	182,8	48,1	3,9
Italia	167,7	57,4	159,9	29,4	7,4
Noruega	157,6	65,9	156,4	49,4	5,2
Polonia	336,9	90,6	196,5	38,2	11
Portugal	173,8	40,8	156,5	59,5	8,3
Reino Unido	164,4	77,3	170,6	67,7	3,4
República Checa	344	161,8	195,5	41	8,1
Rumanía	548,4	188,1	181,4	50,6	15,1
Suecia	186,9	83,7	144,8	30,7	3,8
Suiza	146,3	57,2	138,3	25,5	4

Tabla 9. Causas de mortalidad normalizada por cada 100 000 habitantes en los Países de Europa.

Tabla adaptada de Eurostat

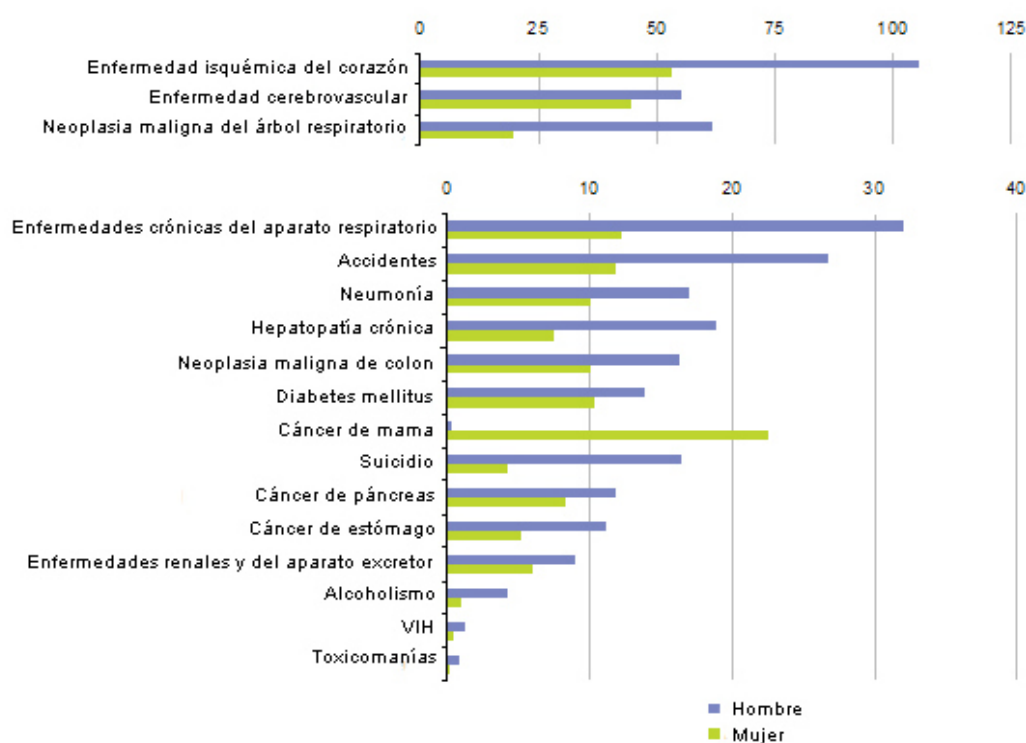


Figura 8. Causas de mortalidad normalizada por cada 100 000 habitantes en los Países de Europa.

Tabla adaptada de Eurostat

1.3.1 HTG como FRCV independiente y su papel en la enfermedad cardiovascular

Se entiende como FRCV a toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad cardiovascular o cerebral y/o morir por esa causa.

Está bien establecido que el aumento de la concentración plasmática de colesterol total, de colesterol vehiculado por LDL y la disminución de la concentración plasmática de HDL son FRCV independientes para la génesis de enfermedad cardiovascular⁶³.

La HTG es una de las alteraciones lipídicas más frecuentes y el binomio TG elevados-enfermedad vascular ha sido objeto de controversia durante largo tiempo debido fundamentalmente a la relación inversa entre niveles de TG y niveles de HDL, otorgándose mayor peso a este último como predictor independiente de enfermedad vascular⁶⁴. Sin embargo, han sido numerosos los estudios (**Tabla 10**) que demuestran que la HTG es un factor independiente en la génesis de enfermedad coronaria. Así tenemos el estudio PROCAM⁶⁵ realizado sobre 25.502 sujetos (68,37% hombres) con un seguimiento de 8 años concluyendo que la elevación de colesterol y TG se correlaciona significativamente con la presencia de episodios coronarios mayores. En la misma línea está el estudio de Copenhague⁶⁶, realizando un seguimiento durante 8 años sobre 2906 varones sin enfermedad coronaria previa conocida evidenciando que aquellos sujetos con valores de TG en el tercio medio y tercio superior tenían, respectivamente, un riesgo aumentado del 50% y del 120% de presentar un evento coronario respecto a los que tenían cifras de TG en el tercio inferior. Conclusiones similares arroja el estudio Baltimore⁶⁷ que siguió durante 18 años a 350 pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria mediante angiografía detectando, tras el análisis multivariante ajustado por sexo, edad y tratamiento farmacológico que aquellos con TG>100 mg/dl presentaban un riesgo relativo aumentado del 50% frente a aquellos con valores <100 mg/dl. Más recientemente, los estudios de randomización mendeliana han demostrado que aquellas variantes genéticas que se asocian con la concentración de TG plasmáticos tienen una gran influencia en el desarrollo de enfermedad cardiovascular⁶⁸. Por ejemplo, mutaciones en *APOC3* que producen descensos en

la concentración de apo C-III y que se acompañan de descensos en la concentración de TG se asocian con una reducción importante en la incidencia de enfermedad cardiovascular^{69,70}.

Por todo lo anteriormente expuesto se puede concluir que hay evidencias suficientes para sustentar el papel de que la elevación sérica de TG es un factor de riesgo contribuyente para el desarrollo de aterosclerosis y por ende conlleva un incremento de la morbimortalidad cardiovascular pudiendo, por lo tanto, considerar a la HTG como un FRCV independiente⁷⁶.

Estudio	Año	Población	Resultados
Baltimore ⁶⁷	1998	350 pacientes con enfermedad coronaria en angiografía	TG >100 mg/dl aumento del riesgo relativo de evento coronario del 50%
Copenhague ⁶⁶	1998	2906 hombres sanos	Riesgo relativo de evento coronario frente a cifras del tercio inferior de TG aumentado un 50% si cifras de TG en tercio medio y del 120% si TG en tercio superior
Estudio OMS ⁷¹	1978	15745 hombres sanos	Reducción del 25% de infarto agudo miocardio no mortal en tratados con fibratos frente a no tratados sin diferencias en mortalidad
FIELD ⁷²	2005	9795 pacientes con antecedente de infarto de miocardio y DM	Reducción del 22% en los niveles de TG se asocia a una reducción del 11% de episodios cardiovasculares
Helsinki ⁷³	1987	4081 hombres sanos	Reducción de 43% de niveles basales de TG tras administración de gemfibrocilo asocian una disminución del 34% de la incidencia de enfermedad coronaria
Hokanson ⁷⁴	1996	Metaanálisis de 17 estudios prospectivos 57277 sujetos sanos (81,03% hombres)	14% más de riesgo en hombres y 37% en mujeres por cada aumento de 89mg/dl de la concentración sérica de TG
Neil ⁷⁵	2010	337 sujetos con TG séricos > 5 mmol/l (aprox 443 mg/dl)	HTG severa asocia con un aumento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular
PROCAM ⁶⁵	1998	25502 sujetos sanos (68,37% hombres)	Colesterol total, HDL, LDL y TG correlación con eventos coronarios

Tabla 10. Estudios relevantes sobre la HTG como factor de riesgo cardiovascular independiente

El papel de la HTG (**Figura 9**) como contribuyente en la patogénesis de la aterosclerosis y sus complicaciones clínicas puede deberse a su efecto sobre el metabolismo de otras lipoproteínas que se traducirá en una hipoproducción de HDL con hiperproducción de unas LDL muy densas y de pequeño tamaño ⁷⁷ así como a un aumento en la secreción de VLDL y de apo B. Además, la HTG también provocará el aumento de factores protrombóticos, especialmente el inhibidor 1 del activador del plasminógeno, que favorecerá las alteraciones en la coagulación.



Figura 9. Papel de la HTG en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular

La aterosclerosis es una enfermedad crónica de la pared arterial cuyo paso inicial es la disfunción del endotelio que se caracterizará por una disminución en la producción de óxido nítrico, aumento de radicales libres de oxígeno, incremento de la circulación de moléculas proinflamatorias y disminución de la capacidad vasodilatadora. Todo ello trae como

consecuencia la pérdida de las funciones reguladoras endoteliales cuyo estímulo fisiopatológico parece ser la elevación en sangre de lipoproteínas ricas en TG y colesterol como son VLDL y LDL⁷⁸. Debido a que el ser humano no está la mayor parte de su vigilia en ayunas, se considera que, en lo que respecta a su relación con el metabolismo lipídico, la aterosclerosis es un fenómeno postprandial. Por ello está cobrando gran importancia el concepto de HTG postprandial. De forma estandarizada se entiende como período postprandial las dos horas siguientes a una comida, si bien es cierto que su duración dependerá de la composición de ésta. Así, se estima en 2-3 horas para una comida rica en hidratos de carbono y hasta 8 horas para una comida rica en grasas. En la actualidad, el sedentarismo junto con la ingesta de más calorías de las estrictamente necesarias está asociado con un incremento de las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y metabólicas tales como obesidad, síndrome metabólico y DM. La alteración metabólica postprandial por una comida rica en hidratos de carbono y grasas saturadas generará un mayor estrés oxidativo que inducirá inflamación, disfunción endotelial e hipercoagulabilidad generando así el medio ideal para la progresión de aterosclerosis hasta el punto de considerar la HTG postprandial como factor independiente de otros factores de riesgo en la génesis de la disfunción endotelial⁷⁹. Por ello se considera que los niveles postprandiales de TG tienen un alto poder predictivo de riesgo cardiovascular, incluso mayor que el de los TG en ayunas. Se estima que cifras de TG en ayunas <100 mg/dl conllevan cifras postprandiales que no elevan el riesgo de eventos cardiovasculares. No obstante, en la práctica habitual su determinación es complicada por la limitación en las técnicas de laboratorio así como por la falta de documentos de consenso internacionales⁸⁰.

También se ha relacionado la presencia de “cintura hipertrigliceridémica” como identificador clínico de personas con un perfil cardiometabólico deteriorado y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y/o DM. Se ha definido la cintura hipertrigliceridémica⁸¹ como un perímetro de cintura >90 centímetros en varones con cifras de TG mayores de 2 mmol/l (aproximadamente 177 mg/dl) y un perímetro de 85 centímetros o más en mujeres además de TG >1,5 mmol/l (aproximadamente 133 mg/dl). En la práctica clínica habitual la cintura

hipertrigliceridémica es una herramienta muy útil debido, fundamentalmente, a su sencillez y escaso coste, estando especialmente indicada en pacientes jóvenes o en pacientes sin otros FRCV sobreañadidos, ya que las tablas de riesgo coronario tradicionales pueden dar falsos negativos a la hora de estimar el alto riesgo coronario de este subgrupo de pacientes.

Otro concepto que pone de manifiesto la relación entre HTG y enfermedad cardiovascular es la llamada dislipemia aterogénica ⁸² (**Figura 10**). Se define como un trastorno del metabolismo lipídico que cursa con HTG, HDL bajo y presencia de partículas LDL pequeñas y densas y que constituye el tipo de dislipemia que más frecuentemente aparece en enfermedad coronaria prematura. En la patogénesis de la dislipemia aterogénica es determinante el exceso de grasa intraabdominal que provoca un incremento en la liberación de AG libres procedentes de los adipocitos induciendo así la síntesis hepática de TG y estimulando la producción hepática de apo B, lo que se traducirá en una sobreproducción de VLDL ricas en TG. Estas VLDL ricas en TG son las responsables finales de las alteraciones lipídicas de la dislipemia aterogénica. Por un lado provocan una mayor expresión de la proteína transferidora de ésteres de colesterol que ocasionará un enriquecimiento en las concentraciones de TG de HDL modificando su catabolismo y siendo sustrato ideal para la hidrólisis por la LPL dando lugar así a HDL pequeñas con escaso contenido en colesterol. Por otro lado, por el enriquecimiento en TG de VLDL, habrá una mayor actividad de la LPL y de la lipasa hepática sobre las partículas ricas en TG favoreciendo así la presencia de partículas LDL pequeñas y densas ⁸⁰.

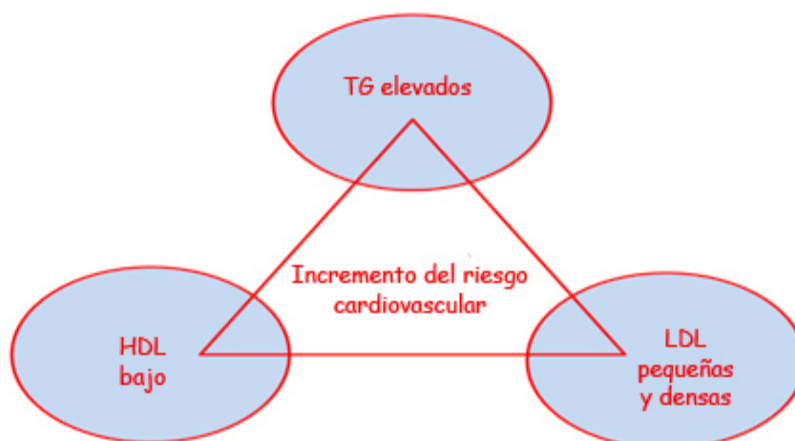


Figura 10.Tríada aterogénica que conforma la llamada dislipemia aterogénica. Su confluencia puede modificar el riesgo cardiovascular incrementándolo .

1.3.2 HTG y pancreatitis

La PA es un proceso inflamatorio reversible de la glándula pancreática que cursará con edema intersticial en sus formas clínicas más leves y con complicaciones locales tales como necrosis, pseudoquistes, abscesos y fístulas e incluso con fracaso multiorgánico en sus formas más graves. Su pronóstico es muy variable dependiendo de la gravedad, con un 5% de mortalidad global pudiendo llegar hasta el 50% en las pancreatitis necrotizantes sobreinfectadas. Su etiología es muy diversa (**Tabla 11**). La HTG supone la tercera causa de PA tras el alcohol y la litiasis biliar suponiendo del 1-4% del total de casos ⁸⁴.

La PA secundaria a HTG se define por la presencia de niveles elevados de TG (generalmente por encima de los 1000 mg/dl) y/o plasma lechoso en ausencia de otros factores etiológicos de pancreatitis. Para llegar a estos valores, habitualmente el paciente presenta una alteración subyacente del metabolismo lipídico además de un factor secundario desencadenante como puede ser un mal control de la DM, abuso de alcohol o consumo de fármacos ⁸⁵.

Causas obstructivas
<ul style="list-style-type: none"> - Coledocolitiasis y microlitiasis - Tumores ampulares y pancreáticos - Cuerpos extraños en papila - Páncreas divisum - Coledocoele y estenosis del conducto pancreático - Hipertensión del esfínter de Odi
Tóxicos y fármacos
<ul style="list-style-type: none"> - Alcohol etílico y metílico - Veneno de escorpión - Organofosforados - Azatioprina, mercaptopurina, DDI, valproato, metronidazol, pentamidina, nitrofurantoína, furosemida, metildopa, cimetidina, ranitidina, otros
Enfermedades metabólicas
<ul style="list-style-type: none"> - HTG - Hipercalcemia
Miscelánea
<ul style="list-style-type: none"> - Vasculares: isquémico o tromboembólicas - Traumatismo abdominales accidentales - Iatrogenia: quirúrgica, CPRE, esfinterotomía endoscópica - Infecciones - Hipotermia - Enfermedad de Crohn - Síndrome de Reye - Hereditaria - Idiopática

Tabla 11. Principales causas de pancreatitis aguda.

Tabla adaptada de "Green Book: diagnóstico y tratamiento médico"

El mecanismo fisiopatológico exacto de la PA secundaria a HTG sigue sin ser del todo conocido e incluso controvertido, pero se han propuesto tres mecanismos principales⁸⁶. El primero y más extendido es el daño directo provocado por el exceso de AG al superar la capacidad de transporte de la albúmina causando su acumulación en el tejido pancreático donde provocarán daño a nivel acinar y vascular por la liberación de radicales libres. El segundo mecanismo parece ser mediado por los QM, que generan una obstrucción de la circulación distal del páncreas causando isquemia que puede alterar la arquitectura acinar y desencadenar así una respuesta inflamatoria. Un tercer mecanismo sería el déficit genético de la LPL secundario a un trastorno autosómico recesivo que se traducirá en una alteración en la degradación plasmática de QM. Independientemente de la causa, es importante reseñar que la PA secundaria a HTG se puede presentar tanto en trastornos primarios como secundarios del metabolismo de las lipoproteínas.

Su presentación clínica es similar a la de otras etiologías, siendo habitual el dolor abdominal localizado en epigastrio y que irradia en forma “cinturón” a región dorsal en aproximadamente la mitad de los casos. El dolor es de instauración rápida, con pico máximo de intensidad en la primera media hora y con una duración habitualmente superior a las 24 horas. No es infrecuente su asociación con náuseas y vómitos. Deberá sospecharse como secundaria a HTG en presencia de factores de riesgo tales como DM mal controlada, antecedente de enolismo, obesidad, embarazo, antecedentes de PA por HTG o una historia familiar o personal de dislipemia⁸⁷. Importante observar la presencia de estigmas de HTG como xantomas tuberosos, xantelasmas, lipemia retinalis y hepatoesplenomegalia.

La elevación discreta de los TG puede estar presente en muchos casos de PA de otras etiologías, sobre todo de origen enólico. Sin embargo, es excepcional que la HTG sea la causante de la PA si las cifras de TG no están por encima de los 1000 mg/dl, cifra a partir de la que el riesgo de pancreatitis aumenta considerablemente. No obstante, hay que recalcar que no hay una correlación directa entre la gravedad de la pancreatitis y los valores de TG⁸⁸. La HTG también puede producir alteraciones en algunas pruebas de laboratorio como pseudohiponatremia,

niveles de LDL falsamente elevados según la fórmula de Friedwald y niveles de amilasa falsamente bajos, a diferencia de la lipasa que parece no artefactarse.

El manejo médico y la base de tratamiento de la PA secundaria a HTG es similar a las PA de otras etiologías, es decir, dieta absoluta, sueroterapia y analgesia. Además, se han propuesto varias modalidades de tratamiento para conseguir el objetivo de disminuir los niveles séricos de TG por debajo de los 500 mg/dl como la plasmaféresis o la terapia con insulina.

La plasmaféresis es un procedimiento mediante el cual se separa el plasma de la sangre para depurarlo de sustancias patológicas y posteriormente infundirlo de nuevo o sustituirlo (**Figura 11**). La plasmaféresis se ha propuesto como un método eficaz y rápido para eliminar los TG del suero especialmente cuando se inicia en las primeras 48 horas del cuadro ⁸⁹. A pesar de ser una técnica bastante segura, no está exenta de riesgos pudiendo aparecer hipotensión, hemorragias e infección del catéter. Cuando la plasmaféresis no está disponible o está contraindicada o sobre todo si el paciente presenta cifras de glucemia muy elevadas, la insulina endovenosa o subcutánea puede ser una alternativa de tratamiento ya que disminuye los niveles séricos de TG al mejorar la actividad de la LPL acelerando así el metabolismo de los QM a glicerol y AG libres ⁹⁰. Además se deberá iniciar tratamiento hipolipemiante y restricción de grasas en la dieta para prevenir recurrencias de PA y de otras complicaciones de la HTG.

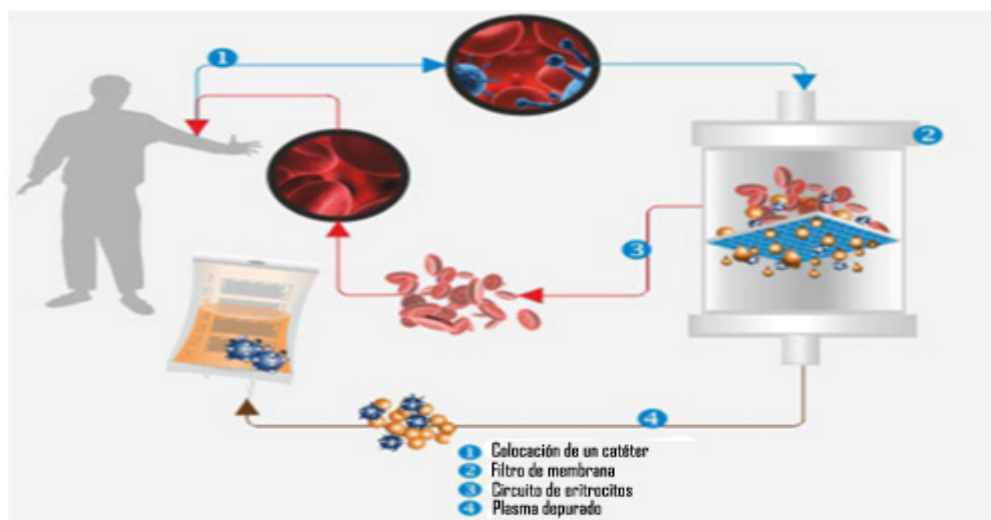


Figura 11. Circuito de plasmaféresis. Tras canalización de un catéter en el paciente se depura el plasma de sustancias tóxicas a través de un filtro de membrana para posteriormente reinfundirlo

1.3.3 HTG y esteatosis hepática

La esteatosis hepática consiste en la acumulación de TG en el interior de los hepatocitos consecuencia de un desequilibrio entre su síntesis y su secreción al torrente sanguíneo constituyendo un conjunto heterogéneo de alteraciones morfológicas del parénquima hepático. Clásicamente se consideraba el alcoholismo como su principal causa etiológica aunque en los últimos años se ha evidenciado que la causa más frecuente es la denominada enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) ⁹¹. La EHGNA se asocia frecuentemente con la obesidad y la DM tipo 2 e incluso se ha demostrado un incremento de la grasa de localización visceral y la presencia de resistencia a la insulina. La EHGNA se ha asociado también con diversas formas de dislipemias, especialmente con la HTG posiblemente consecuencia de que ambas entidades comparten mecanismos fisiopatológicos comunes.

A pesar de los avances en las técnicas de imagen y de que clínicamente se puede sospechar la presencia de EHGNA mediante la existencia de factores de riesgo clínicos y epidemiológicos, la única manera de determinar el grado de severidad del cuadro es mediante la biopsia hepática ⁹². Histológicamente se caracteriza por la presencia de un infiltrado de polimorfonucleares en el lobulillo hepático asociando fibrosis perivenular y pudiendo ver en ocasiones la presencia de cuerpos hialinos de Mallory y balonamiento de los hepatocitos (**Figura 12**) .

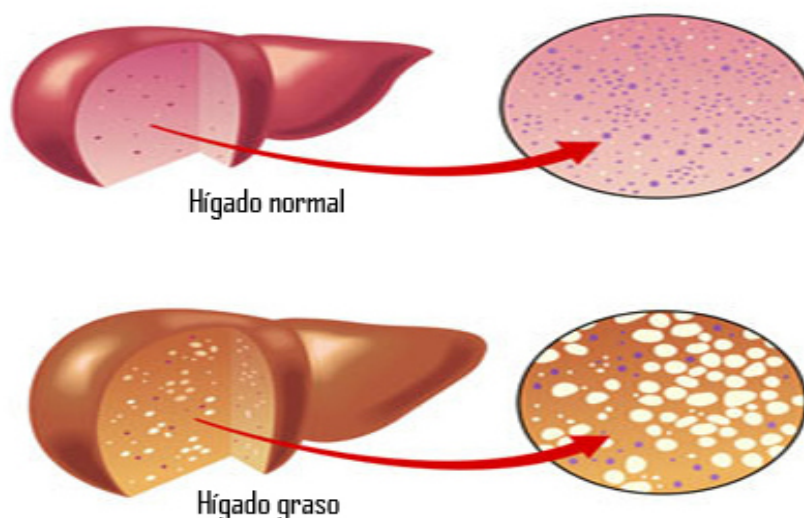


Figura 12. Diferencias macroscópicas e histológicas entre un hígado sano y un hígado graso

La HTG es la dislipemia que más frecuentemente se asocia a EHGNA apareciendo hasta en la mitad de sujetos con elevación de transaminasas y hallazgos ecográficos compatibles con esteatosis⁹³. Se estima que la EHGNA tiene una prevalencia en población general de entre el 15 y el 30%, pudiendo llegar hasta 70% en pacientes diabéticos y obesos, definiéndose a estos últimos como aquellos con un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m². Además de por su alta prevalencia, esta entidad nosológica está cobrando gran importancia por su implicación en el desarrollo de aterosclerosis y su asociación con morbilidad cardiovascular⁹⁴.

Su mecanismo fisiopatológico es en gran parte desconocido, aunque se cree que uno de los elementos fundamentales es la resistencia a la insulina por la pérdida del efecto supresor de la insulina sobre la movilización de grasa del tejido adiposo⁹⁵. En situaciones de resistencia a la insulina habrá una mayor cantidad de AG libres circulantes y también en el interior de los hepatocitos. Esto pone en marcha la glucólisis, que contribuirá a aumentar aún más la cantidad de AG a nivel intracelular, lo que a su vez estimulará una mayor síntesis de TG en el interior del hepatocito. Paralelamente existirá una disminución de la síntesis de apoB-100 que facilitará la exportación de TG como VLDL. El resultado de este proceso es la acumulación de vacuolas de TG dentro del hepatocito produciéndose así la esteatosis macrovesicular. Además, el aumento de AG intracelulares activará el citocromo P450 provocando una situación de estrés oxidativo y de depleción de factores protectores intracelulares como el glutatión empeorando así el daño del hepatocito. El resultado de todo este proceso es un hígado graso sobre el que se agrega un componente inflamatorio, balonamiento hepatocitario y fibrosis en grado variable.

Al igual que ocurre en la mayoría de las hepatopatías crónicas, el curso clínico de la EHGNA suele ser silente aunque ocasionalmente puede existir disconfort abdominal vago e inespecífico localizado a nivel de hipocondrio derecho. Su existencia, por lo tanto, debe sospecharse ante el hallazgo de una elevación de las transaminasas hepáticas en un paciente asintomático, no bebedor y tras haberse descartado otras causas de hepatopatía crónica tales como son hepatitis B, hepatitis C, hemocromatosis, hepatitis autoinmune, déficit de alfa 1 antitripsina, enfermedad de Wilson o procesos obstructivos de la vía biliar⁹⁶.

Es sabido que existen distintos estadios en la progresión de la esteatosis que abarcan desde la esteatosis simple hasta la cirrosis. Además de la afectación hepática, existe una importante relación entre EHGNA, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular por lo que es importante su diagnóstico temprano. No obstante, no se dispone en la actualidad de ningún tratamiento específico para el manejo de la EHGNA por lo que las estrategias terapéuticas se circunscriben a una reducción gradual y monitorizada del peso corporal con un régimen de dieta y ejercicio supervisados así como la corrección de los factores precipitantes ⁹⁷.

1.3.4 HTG y DM

Bajo el nombre de DM se agrupa a una serie de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia debida a un déficit en la secreción de insulina, a un déficit de su acción o por ambas. Está asociada a una serie de complicaciones a largo plazo que implican disfunción y daño a nivel multiorgánico suponiendo un notable gasto sanitario. Se estima una prevalencia en población general del 4-6% con un pico de edad máximo a los 60-70 años. Sus criterios diagnósticos son los siguientes ⁹⁸:

1. Glucemia plasmática mayor o igual a 200 mg/dl en cualquier momento del día (independientemente de la ingesta) asociando a síntomas cardinales (poliuria, polidipsia y pérdida inexplicada de peso).
2. Concentración de glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl. Ha de transcurrir al menos 8 horas desde la última ingesta para esta determinación.
3. Glucemia en plasma a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa con 75 gramos mayor o igual de 200 mg/dl.
4. En ausencia de hiperglucemia inequívoca, estos criterios deberán ser confirmados una segunda determinación en un día diferente.

Además de los trastornos del metabolismo de la glucosa que caracterizan a la DM, en los pacientes diabéticos suelen asociarse cambios en el patrón de los lípidos séricos que constituyen

la llamada dislipemia diabética que constituye un importante riesgo desde el punto de vista vascular. Es característica la elevación de los TG séricos, una concentración baja de colesterol HDL, el predominio de LDL pequeñas y densas y lipemia postprandrial excesiva ⁹⁹.

En la DM tipo 1 la deficiencia aguda de insulina produce un rápido aumento de la movilización de AG desde los tejidos periféricos hacia el hígado determinando un aumento de la formación y liberación de VLDL. Al mantenerse el déficit de insulina, se inhibe la síntesis de TG hepáticos y la formación y liberación de VLDL. Por otro lado, existe una deficiencia de la depuración de TG por una disminución de la actividad de LPL.

En la DM tipo 2 la insulinemia es normal o algo elevada en la mayoría de los pacientes aunque bajos en relación con la alta concentración plasmática de glucosa. En estos casos, la presencia de insulina en el hígado aumenta la formación y la liberación de VLDL por lo que también se detectará HTG. Sin embargo, y a pesar de las cifras elevadas de insulina, persiste un defecto del catabolismo de la VLDL por inhibición de la LPL a nivel de tejido adiposo(**Figura 13**). Precisamente los TG de estas VLDL será el principal predictor del tamaño de las LDL en los diabéticos tipo 2 ¹⁰⁰. De hecho, el largo tiempo de permanencia de las VLDL en el plasma consecuencia de la disminución de su lipólisis es el primer eslabón para la formación de LDL pequeñas y densas ya que favorece el intercambio lipídico de TG y ésteres de colesterol entre las lipoproteínas ricas en TG y LDL. Cuando las LDL han sufrido una depleción de ésteres de colesterol y un enriquecimiento en TG, el aumento de la acción de la lipasa hepática dará lugar a las formaciones de una subclase de partículas LDLs pequeñas y densas que son las responsables de la lesión del endotelio que dará lugar finalmente a la formación de la placa de ateroma.

Los valores bajos de colesterol HDL constituyen otra característica destaca de la dislipemia diabética. El aumento de los TG plasmáticos comporta un intercambio de lípidos entre las partículas lipoproteicas ricas en TG y las HDL con lo que se produce un enriquecimiento en TG de estas últimas. Los TG de las HDL son un sustrato adecuado para la lipasa hepática dando lugar a unas HDL más pequeñas cuyo catabolismo es más rápido que el de las HDL normales lo que se traduce en una reducción de las partículas HDL circulantes ¹⁰¹.

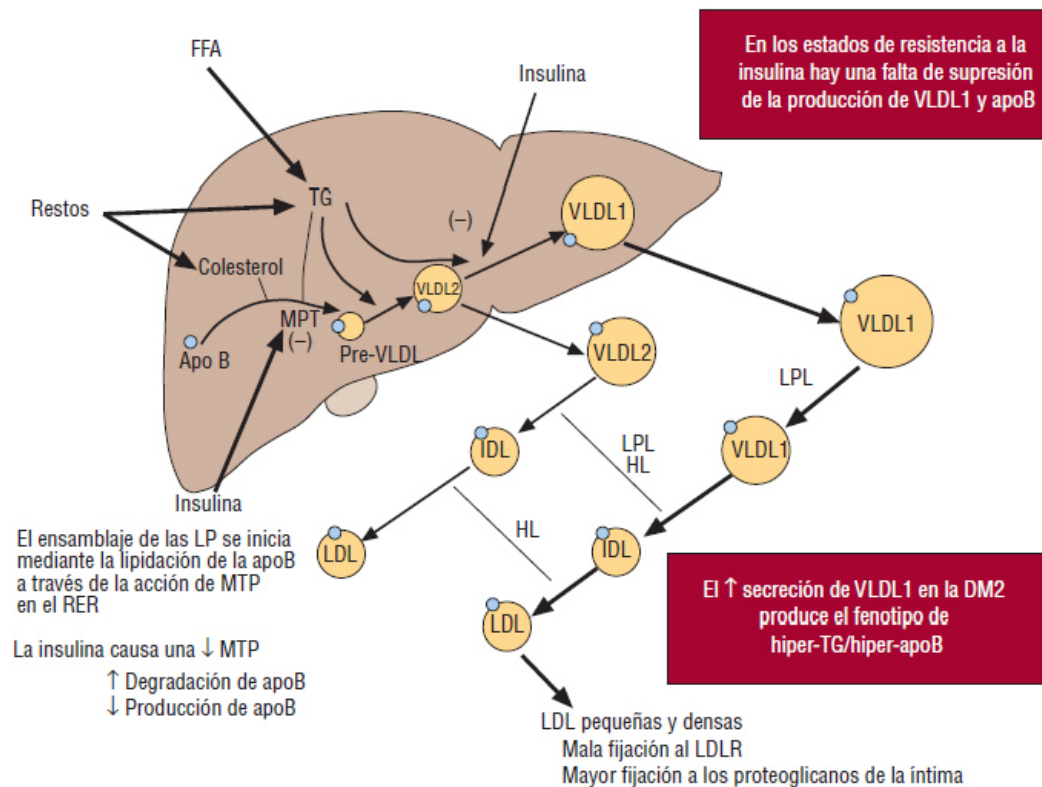


Figura 13. Fisiopatología del metabolismo de las VLDL en la DM tipo 2
 Adaptado de Rev Esp Cardiol. 200;8:19-26

Además de los cambios en el estilo de vida y la optimización del control diabético mediante fármacos orales y/o insulina, es fundamental agregar tratamiento hipolipemiante con estatinas a los individuos con dislipemia diabética con el objetivo de tratar de disminuir su gran carga de enfermedad cardiovascular¹⁰². A pesar de los efectos beneficiosos aportados por las estatinas, el riesgo residual en los pacientes diabéticos continúa siendo muy elevado ya que parece ser que existe un límite en el grado de beneficio que puede obtenerse mediante la reducción de las concentraciones de LDL ya que parte del riesgo cardiovascular en los paciente diabéticos pudiera ser atribuible a los bajos niveles de colesterol HDL y a una capacidad de eflujo deficiente de colesterol.

1.4 Genética de la hipertrigliceridemia

La concentración sérica de TG de un individuo viene determinada por numerosos factores ambientales y también por la presencia de variantes genéticas de diversa índole. Las bases genéticas de los TG siguen sin ser del todo conocidas en la actualidad y los tratamientos disponibles para corregir sus alteraciones son limitados. No obstante, en los últimos años, gracias al estudio de los GWAS (Genome Wide Association Study) se han podido identificar nuevas regiones genómicas y variantes en ellas que se asocian con el metabolismo de los TG. La identificación de estas variantes genéticas puede permitir mejorar el entendimiento actual sobre el metabolismo de las lipoproteínas ricas en TG e incluso reconocer a aquellos sujetos con alta susceptibilidad para desarrollar alteraciones del metabolismo lipídico. Todo ello permitiría desarrollar intervenciones para tratar de normalizar las concentraciones séricas de TG disminuyendo así el riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, para establecer completamente las bases genéticas de los TG, es preciso el empleo de estudio complementarios: secuenciación, modelos animales, estudios genealógicos y experimentos bioquímicos mecanísticos ¹⁰³.

Clásicamente se ha clasificado a las HTG primarias en dos grandes categorías: monogénicas y poligénicas.

1.4.1 HTG primaria monogénicas

Las HTG monogénicas suelen presentarse como entidades de herencia autosómica recesiva y se manifiestan clínicamente durante la infancia y adolescencia con una prevalencia poblacional estimada de 1 por cada millón de habitantes. Los individuos afectados frecuentemente son verdaderos homocigotos para una mutación grave, ó bien heterocigotos compuestos o dobles heterocigotos con mutaciones que ocasionan pérdida de función en los genes encargados del metabolismo de lipoproteínas ricas en TG tales como *LPL*, *APOC2*, *APOE*, *APOA5*, *LMF1* y *GPIHBP1*(**Tabla 12**)¹⁰⁴.

Los pacientes con HTG monogénica se caracterizan por una elevación significativa de las concentraciones de QM y habitualmente una disminución del resto de las subclases de lipoproteínas. A pesar de ello, estos pacientes no suelen desarrollar aterosclerosis precoz posiblemente como consecuencia de la limitación que tienen los QM de atravesar la barrera endotelial debido a su gran tamaño ¹⁰⁵.

Gen	Cromosoma	Producto	Función lipoproteína
<i>LPL</i>	8p22	LPL	Metabolismo e hidrólisis de los TG que van vehiculizados en las partículas ricas en TG como QM y VLDL.
<i>APOC2</i>	19q13.2	apo C-II	Cofactor necesario para la hidrólisis de TG por parte de LPL.
<i>APOE</i>	19q13.2	apo E	Transportar lipoproteínas y vitaminas liposolubles y colesterol hacia el sistema linfático y sanguíneo
<i>APOA5</i>	11q23	apo A-V	Papel aún por dilucidar, aunque su alteración se asocia a HTG
<i>LMF1</i>	16p13.3	Lmf 1	Dimerización y maduración de LPL y de lipasa hepática para convertirlas en enzimas activas
<i>GPIHBP1</i>	8q24.3	GPIHBP1	Facilitar el tráfico de LPL a través de la superficie de la célula endotelial.

Tabla 12. Principales genes candidatos conocidos encargados del metabolismo lipoproteico.

1.4.1.1 LPL:

La LPL es una glicoproteína de 55 Kilodalton que se localiza en la cara luminal de las células endoteliales y que es sintetizada por múltiples tejidos a excepción del hepático. Su gen se encuentra localizado en el cromosoma 8 y contiene 9 exones. La producción de LPL está altamente regulada durante la transcripción, la post-transcripción y también por mecanismos post-traduccionales ¹⁰⁶.

Funcionalmente, la LPL se encuentra anclada al endotelio vascular a través de glucosaminglicanos y es allí donde se unirá a GPIHBP1 (**Figura 14**) pudiendo hidrolizar los TG de QM y VLDL principalmente. Los AG resultantes cruzan la barrera endotelial y son captados por las células de los tejidos subyacentes. La forma activa de la LPL es dimérica y para su acción debe fijarse a la lipoproteína, para lo cual parece interaccionar específicamente con la apo B y con los fosfolípidos de la superficie; además, requiere la presencia de apo C-II en la lipoproteína, que es su activador fisiológico. Cumplida su misión, se desprende del endotelio y circula en sangre asociada a las lipoproteínas para ser eliminada por el hígado¹⁰⁷.

La expresión de la LPL está regulada hormonalmente de manera característica y diferente en cada tejido. Así tenemos que la ingesta abundante de hidratos de carbono o la secreción de insulina aumentan su producción mientras que el sistema adrenérgico disminuye su actividad en tejido adiposo y la aumenta a nivel muscular. La progesterona estimula la LPL de glándula mamaria y ello permite que en época de lactancia ese tejido se abastezca suficientemente de AG. Por lo tanto, la actividad global de LPL en el organismo determina la tasa de hidrólisis de los TG circulantes y, así, cualquier deficiencia congénita o adquirida de esta enzima conduce a la HTG. El caso más grave es la deficiencia de LPL, que en su condición homocigota produce la hiperlipidemia tipo I o hiperquilomicronemia⁴¹.

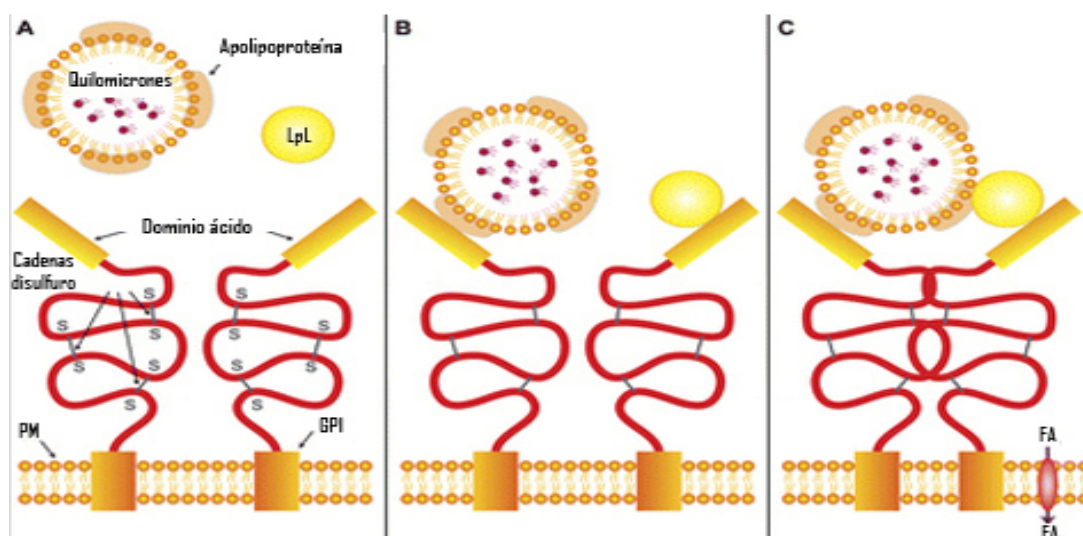


Figura 14. Modelo de unión de los QM y LPL-GPIHBP1 en la superficie de las células endoteliales. El dominio ácido de GPIHBP1 puede unirse a los QM y a su vez servir de sitio de unión para LPL.

1.4.1.2 APO C-II:

Las apolipoproteínas C se sintetizan principalmente a nivel hepático y en una menor proporción en intestino. Existen tres subclases: apo C-I, que es la menos abundante y cuya función en humanos es incierta; apo C-II (**Figura 15**), que actúa como cofactor de LPL en la hidrólisis de TG de las lipoproteínas y apo C-III, que es la más abundante y actúa inhibiendo a LPL.

La deficiencia familiar de apo C-II¹⁰⁸, transmitida por un mecanismo autosómico recesivo, se define por la ausencia o más raramente la disminución importante de la actividad catalítica de la LPL debido a la carencia de apo C-II que funcionalmente es responsable de su actividad enzimática. Se han descrito más de una docena de mutaciones estructurales en los exones 2 al 4 del gen que regula la síntesis de la apo C-II, el cual se encuentra localizado en el cromosoma 19q (14). Tales mutaciones conducen en la mayoría de los casos a una deficiencia absoluta de apo C-II, aunque se han descrito casos de notable reducción de la síntesis de la apo C-II y algún otro en que la mutación ocasiona la síntesis de una apo C-II funcionalmente ineficaz. Los defectos de la apo C-II conducen a una HTG similar a la producida por el déficit de LPL que inducirá una elevación muy marcada e importante de QM. Estos pacientes con déficit de apo C-II presentan también un aumento de VLDL. Es característica la presencia de cifras de TG en ayunas > 1000 mg/dl así como un plasma en ayunas turbio en el que, si se deja durante horas a 4°C, es típica la emigración de QM hacia la superficie originando una capa blanquecina cremosa en el sobrenadante.

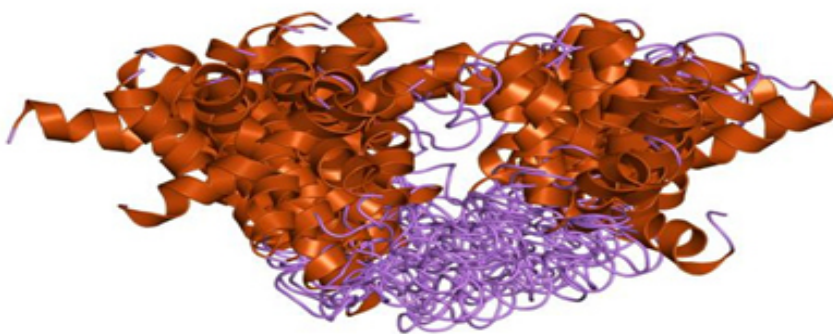


Figura 15. Estructura molecular de Apo C-II en humanos.

1.4.1.3 APOE:

La apo E es una proteína de 299 aminoácidos cuya función es transportar lipoproteínas y vitaminas liposolubles y colesterol hacia el sistema linfático y posteriormente al torrente sanguíneo (**Figura 16**). Es sintetizada principalmente a nivel hepático, aunque se ha encontrado también en otros tejidos como cerebro, riñón y bazo.

El gen de la APOE está localizado en el cromosoma 19 y consta de cuatro exones y tres intrones, con un total de 3597 pares de bases. Es un gen pleomórfico, con tres alelos principales, *APOEε2*, *APOEε3* y *APOEε4*, que traducen tres isoformas de la proteína: una proteína ApoE3 normal, ApoE2 y ApoE4 disfuncionales. Estas isoformas difieren una de la otra solo por un aminoácido sustituido en las posiciones 112 y 158, sin embargo tienen consecuencias fisiológicas profundas¹⁰⁹.

Apo E es por tanto esencial para el catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG. Por ello, los defectos en la apo E resultan en una disbetalipoproteinemia familiar o hiperlipoproteinemia tipo III, en el que la incapacidad de eliminar adecuadamente a los QM, VLDL y remanentes de ambos y causan un incremento continuo de colesterol y TG en sangre¹¹⁰.

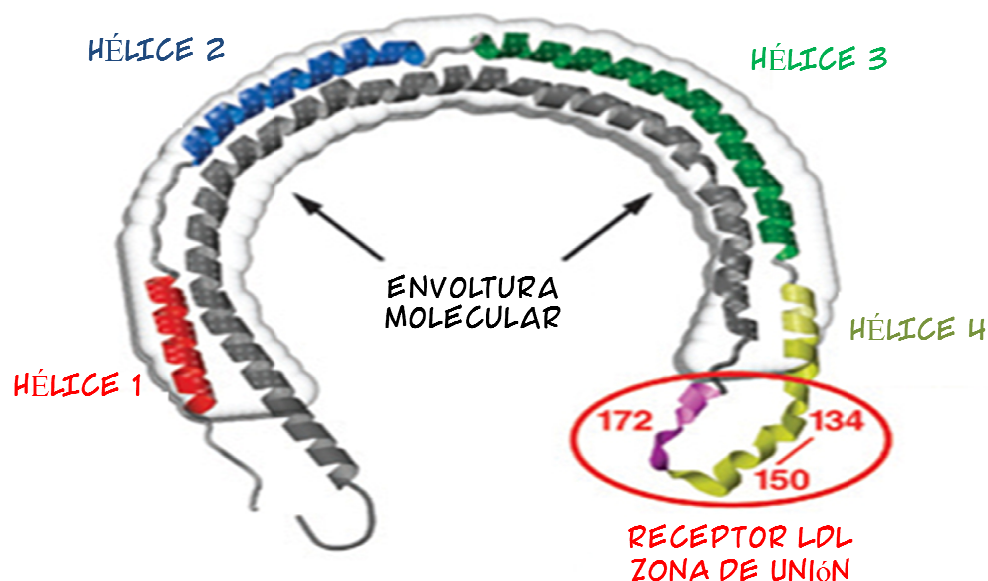


Figura 16. La Apo E unida a lípidos se pliega en una estructura en hélice α similar a una horquilla que rodeará toda la partícula lipídica. Esta conformación hace que todos los motivos conocidos de unión al receptor de LDL, incluyendo la Arg172, formen un vértice estructural que explica por qué solamente la apoE asociada a lípidos se une al receptor con alta afinidad.

1.4.1.4 APOA-V:

La apo A-V es una apolipoproteína de 367 aminoácidos cuyo gen codificante se localiza en el cromosoma 11q23 y está formado por tres exones de 58, 111 y 1679 pares de bases; y por dos intrones de 112 y 517 pares de bases respectivamente. La expresión del gen se produce exclusivamente a nivel hepático y está regulada por diferentes factores transcripcionales ¹¹¹.

El papel de apo A-V todavía no está del todo claro. Se ha observado que en ratones la sobreexpresión de *APOA5* disminuye marcadamente la concentración de TG marcados mientras que en ratones knockout para *APOA5* se observa una severa HTG en la que se multiplican los niveles basales por cuatro (**Figura 17**). Lo que sí parece claro es que apo A-V desempeña un papel crucial en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en TG, hecho que se pone de manifiesto al observar la asociación descrita entre HTG y la presencia de variantes comunes conocidas de *APOA5*¹¹².

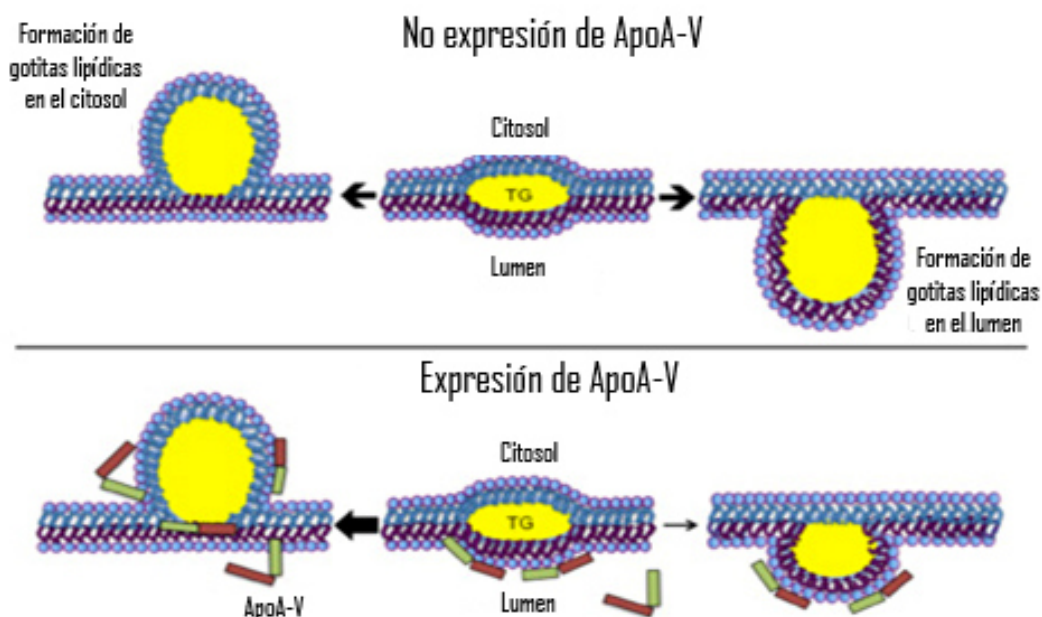


Figura 17. Modelo que representa el efecto de apoA-V en un hígado graso. En ausencia de apoA-V (imagen superior) la acumulación de TG forma unas lentes entre los volantes de la membrana del retículo endoplasmático. La expansión de estas lentes continuará por la acumulación de TG, lo que conducirá a las gotas lipídicas recién formadas hacia los volantes del citoplasma (izquierda) o, alternativamente, a migrar desde los volantes situados en el lumen (derecha) para así crear gotas lipídicas que serán utilizadas en la maduración de VLDL (imagen inferior). Cuando se expresa apoA-V, ésta se anclará a la membrana estabilizando los volantes luminales para promover la creación de gotas de lípidos a través del citosol a expensas de las formación de gotas luminales de lípidos (ver las flechas).

1.4.1.5 LMF1:

Lmf1 (factor 1 de maduración de la lipasa) es una proteína que se localiza en la membrana del RE y cuya función es estimular la maduración de la LPL así como de la lipasa hepática (LH). En humanos se ha identificado el gen *LMF1* en el cromosoma 16 y parece desempeñar un papel fundamental en la regulación del metabolismo de los TG, ya que mutaciones en dicho gen se traducen en una disminución de la actividad de las lipasas ¹¹³.

Estructuralmente, la Lmf 1 es una proteína formada por 5 segmentos transmembrana que separan la proteína en 6 dominios, la mitad de los cuales dan al lumen del RE y la otra mitad al citoplasma. La proteína Lmf1 interviene en la dimerización y maduración de la LPL y de la LH para convertirlas en enzimas activas, por lo que defectos en *LMF1* producen un déficit combinado de ambas lipasas. Las mutaciones identificadas hasta ahora truncan el dominio C terminal, lo que demuestra el papel esencial de dicha región en la maduración de las lipasas (**Figura 18**). Mientras que la mutación Y439X provoca una afuncionalidad completa, la mutación W464X genera una pérdida aproximada del 60% de la funcionalidad de la proteína ¹¹⁴.

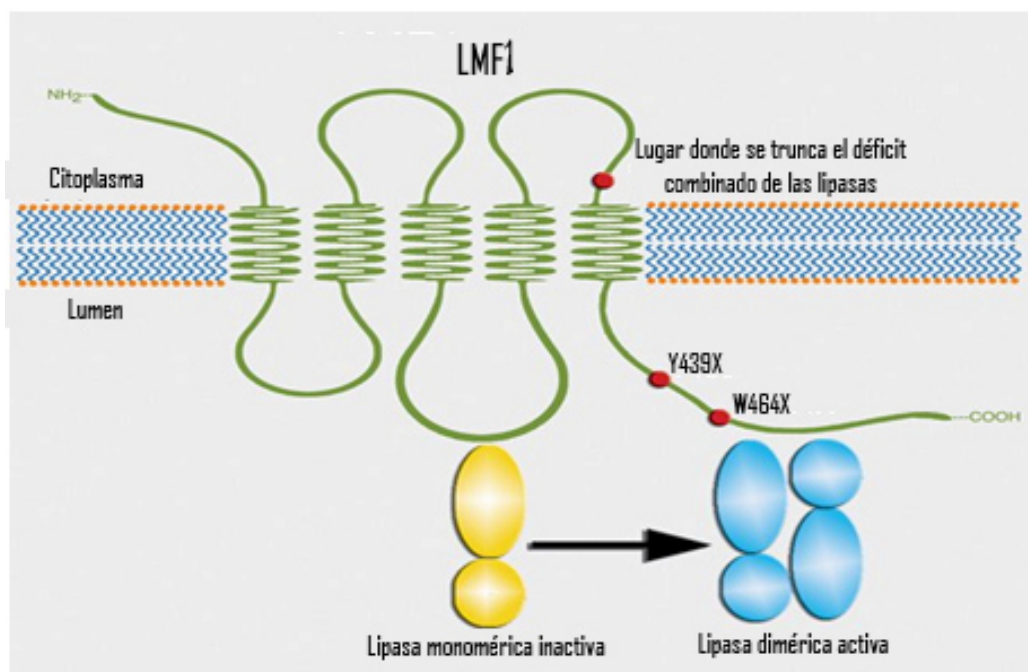


Figura 18. Estructura molecular del factor de maduración de las lipasas. *LM.F1* puede unirse a las proteínas y estabilizar sus formas. EN contraposición, las lipasas mal formadas no pueden asociarse con *LMF1*.

1.4.1.6 GPIHBP1:

La proteína ligadora de HDL anclada por glicosilfosfatidilinositol (GPIHBP1) fue identificada como una proteína cuya función es facilitar el tráfico de LPL a través de la superficie de la célula endotelial y proveer de una plataforma adecuada para la hidrólisis de los TG ¹¹⁵. Tiene 184 aminoácidos y un peso de 19806 daltons. Su gen regulador en humanos se encuentra situado en el cromosoma 8q24.3.

Se sabe que mutaciones en ambos alelos de **GPIHBP1** anulan la unión de LPL-GPIHBP1, lo que se traduce en la imposibilidad de una adecuada hidrólisis de TG. Hasta la fecha, se han descrito siete mutaciones y una delección larga en pacientes con HTG severa ¹¹⁶.

Un supuesto sitio de unión para GPIHBP1 en la LPL ha sido identificado como la siguiente etapa para el acoplamiento en los lugares de heparina situados entre los aminoácidos 443 y 462, lo que podría explicar el fenotipo de HTG severa en pacientes con una mutación con cambio de sentido en esta región de LPL ¹¹⁷.

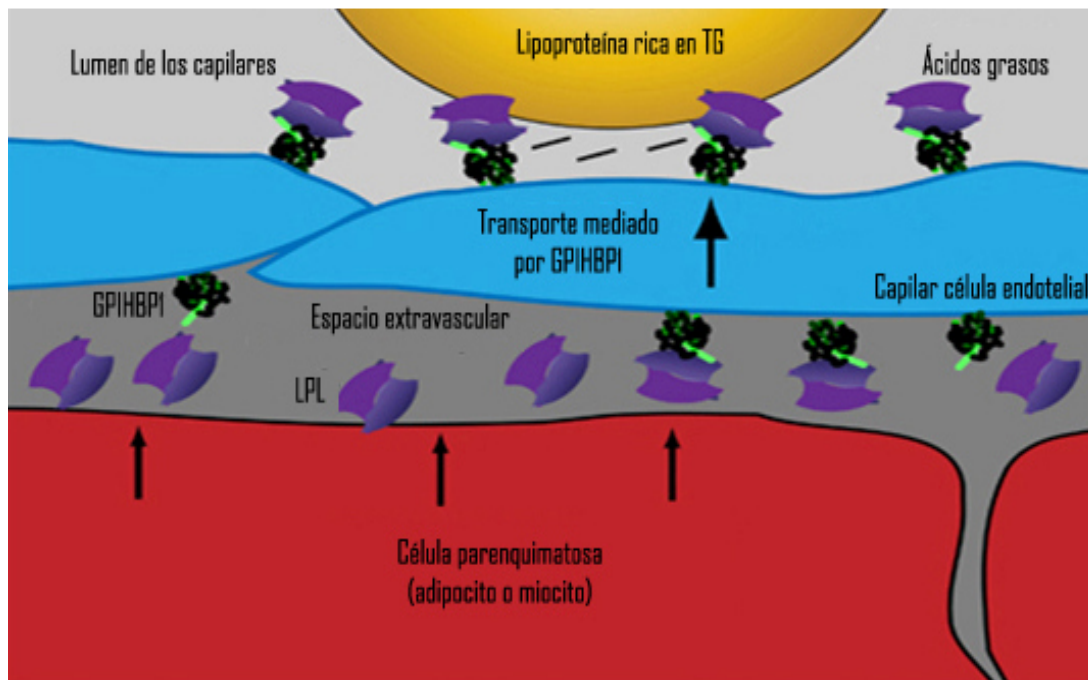


Figura 19. LPL es sintetizada y secretada por miocitos y adipocitos. La LPL secretada se une a GPIHBP1 en el lado basolateral de la superficie de la célula endotelial y es transportada hasta el lumen donde tendrá lugar la hidrólisis de TG de las lipoproteínas circulantes.

4.2 Poligénicas:

En contraste a lo que ocurre con las HTG monogénicas, las bases genéticas de las HTG poligénicas son a fecha actual poco conocidas, aunque nuestro conocimiento se ha incrementado en los últimos años debido al avance de las tecnologías en genómica. Es sabido que la HTG, con o sin presencia de otras alteraciones concomitantes en el metabolismo lipídico, tiene tendencia a agruparse en familias. A pesar que las HTG no suelen ser el resultado de la fuerte influencia de un único gen como muestran los modelos de herencia mendeliana, no cabe duda alguna que presentan una base genética compleja. Esta complejidad fue puesta de manifiesto por primera vez en la época premolecular con los estudios de pacientes y familiares que presentaban un déficit completo en la actividad de LPL o de Apo C-II. Estos estudios encontraron que los portadores heterocigotos de la enfermedad presentaban mutaciones que tenían una amplia variedad fenotípica que abarcaba desde la normalidad en las cifras de TG hasta HTG severas ¹¹⁸. Similares resultados se encontraron en portadores heterocigotos para mutaciones en *APOA5* ¹¹⁹. Las HTG poligénicas presentan, por lo tanto, una etiología compleja fruto de la interacción de pequeños defectos en variantes comunes y también de efectos heterocigotos más raros que provocan modificaciones en los genes relacionados con la HTG ¹²⁰. Así tenemos que los estudios GWAS han puesto de manifiesto que variantes comunes próximas a *APOA5*, *GCKR*, *LPL* y *APOB* están asociadas a una mayor susceptibilidad para el desarrollo de HTG por lo que parecen desarrollar un papel importante en la su patogenia ¹²¹. De hecho, se han identificado estas variaciones comunes en 32 genes asociados al metabolismo de los TG y estos mismos loci están también relacionados con pequeñas variaciones en las concentraciones lipídicas en sujetos sanos. Una puntuación de riesgo genético conformada por los alelos de riesgo de 32 lociconocidos asociados a los TG fue globalmente mayor en sujetos con HTG que en los controles sanos ¹²²(Figura 20).

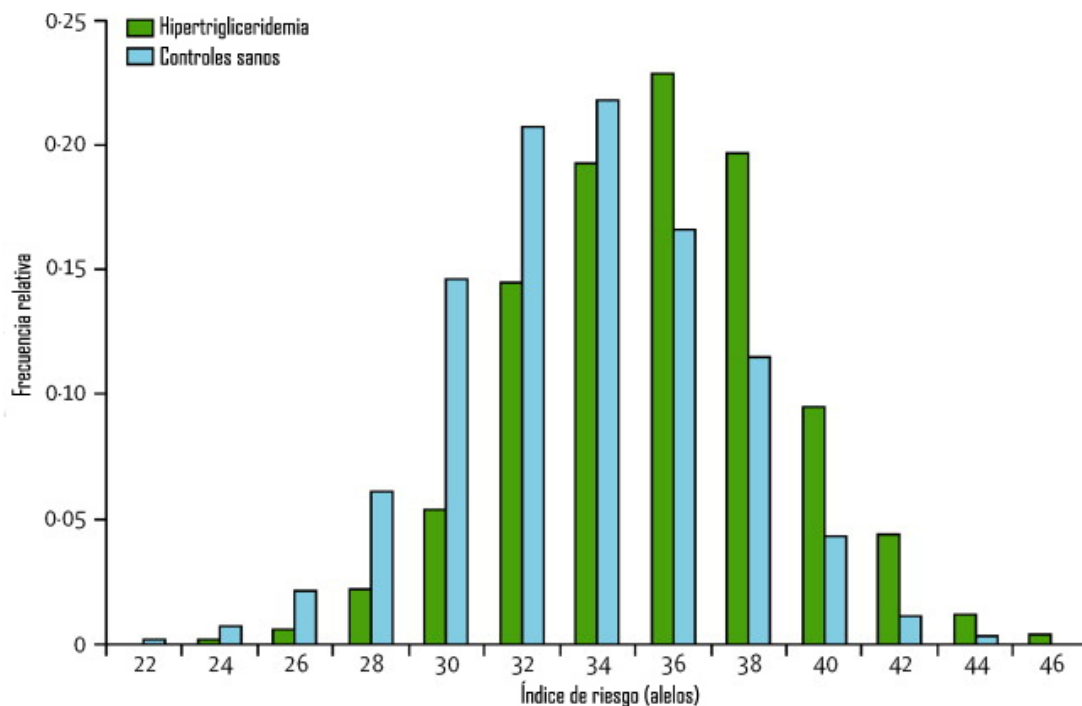


Figura 20. Riesgo genético puntuado en la asociación TG-alelos de riesgo
*Puntuación de riesgo no ponderada compuesta por los alelos de riesgo de 32 locus asociados a los TG que han sido sumados individualmente y comparados entre los pacientes con HTG y el grupo control. El mínimo riesgo no ponderado es 0 mientras que el máximo es de 64, aunque la mayoría del rango poblacional se encuentra entre 22 y 46. Comparándolo con los sujetos control sanos, la frecuencia relativa de distribución del riesgo genético de HTG está significativamente incrementada en 504 pacientes con HTG ($p=1.6 \times 10^{-53}$).
 Figura adaptada de Robert A. Hegele et al.¹²²*

Además de las variantes comunes, con los GWAS se ha comprobado también la existencia de variantes heterocigotas poco comunes sobre las proteínas que codifican *APOA5*, *GCKR*, *LPL* y *APOB*. Estas variantes también se encuentran más frecuentemente en pacientes con HTG que en sujetos control sanos y se cree que su impacto en la fisiopatología de la HTG se encuentra infraestimado con los modelos estadísticos actuales debido principalmente a factores como la inapropiada ponderación de las diferentes variantes encontradas en los pacientes con HTG frente a los controles¹²³.

La secuenciación de ADN ha puesto revelado que sujetos con concentraciones séricas de TG > 3,3 mmol/l (aproximadamente 292,29 mg/dl) constituyen el subgrupo con mayor riesgo clínico, hablando desde un punto de vista estadísticamente significativo, de presentar con una mayor frecuencia variaciones poco comunes y mutaciones heterocigotas que conllevan una pérdida de

función en uno o en varios de los genes implicados en la regulación del metabolismo de los TG en comparación a sujetos control con cifras de TG dentro de los límites de la normalidad. La mayoría de estas variaciones han demostrado una pérdida de función en los estudios *in vitro* ¹²⁴. Estas mutaciones poco comunes están fuertemente asociadas a HTG en series de pacientes; aunque esto no es siempre así si nos fijamos en los individuos de manera aislada. Se ha visto también que, incluso en individuos de las mismas familias, portadores de la misma mutación, presentan un amplio rango en las concentraciones séricas de TG que oscilan desde la normalidad hasta cifras en rango de HTG severas. Estas diferencias en las concentraciones de TG también han sido observadas en familiares portadores de la misma mutación pero pertenecientes a distintas generaciones ¹²⁵.

La complejidad fenotípica de las HTG primarias puede simplificarse clasificándolas en función de las diferencias cuantitativas y cualitativas de las lipoproteínas plasmáticas. Así, podemos definir subfenotipos según la acumulación plasmática de las diferentes clases de lipoproteínas como QM, VLDL ó IDL. Un claro ejemplo es la clasificación de Fredrickson ³⁵, en la que de los 6 fenotipos, 5 cursan con HTG. Hasta hace poco, las bases genéticas que condicionaban la heterogeneidad fenotípica de los pacientes con HTG no estaban del todo claras y se basaban en suposiciones obtenidas derivadas del estudio de pequeños grupos de pacientes ¹²³. Un estudio reciente, que incluía 1213 controles sanos y 504 sujetos con HTG subdivididos según los fenotipos de Fredrickson. De ellos 180 eran fenotipo V, 128 se correspondían con el IV, 37 con el III y 159 con el IIb. El estudio concluyó que *APOA5* y *GCKR* eran los únicos loci que se asociaban de manera consistente a la dislipemia IIb, IV y V. Además, *APOA5* estaba también relacionado con el fenotipo III sin haberse hallado ningún otro locus que estuviera asociado con este pequeño subgrupo. Algunos otros loci estaban asociados también con múltiples fenotipos de la clasificación de Fredrickson. Así, *LPL* estaba asociado con los fenotipos IV y V; *ANGPTL3* con los fenotipos IIb y V; mientras que *MLXIPL* se asociaba con los fenotipos IIb y IV. Un locus se ha asociado exclusivamente con el fenotipo IV mientras que varios loci (*TRIB1*, *KLHL8*, *APOB*, *ABO* y *TIMD4*) han sido asociados únicamente al fenotipo IIb (**Tabla 13**) ¹⁰³.

Locus	Fracción lipídica alterada	Todas HTG (n= 504)	Fenotipo V (n=180)	Fenotipo IV (n=128)	Fenotipo IIb (n=159)
		p	p	p	p
<i>APOA5</i>	TG HDL LDL	<u>1,12x10⁻²⁵</u>	<u>1,81x10⁻²⁰</u>	<u>4,9x10⁻¹²</u>	<u>8,2x10⁻¹²</u>
<i>GCKR</i>	TG	<u>1,97x10⁻⁷</u>	<u>1,9x10⁻³</u>	<u>5,3x10⁻⁴</u>	<u>1,3x10⁻⁵</u>
<i>LPL</i>	TG HDL	<u>3,5x10⁻⁵</u>	<u>2,7x10⁻³</u>	<u>7x10⁻⁴</u>	0,12
<i>TRIB1</i>	TG HDL LDL	<u>3,8x10⁻⁵</u>	0,019	0,059	<u>1,2x10⁻³</u>
<i>ANGPTL3</i>	TG LDL	<u>1x10⁻⁴</u>	<u>4,7x10⁻⁴</u>	0,98	<u>2,3x10⁻³</u>
<i>MLXIPL</i>	TG HDL	<u>1,5x10⁻⁶</u>	0,011	<u>5,4x10⁻⁴</u>	<u>2,3x10⁻³</u>
<i>KLHL8</i>	TG	<u>1,5x10⁻³</u>	0,038	0,29	<u>7,6x10⁻³</u>
<i>APOB</i>	TG HDL LDL	0,032	0,32	0,50	<u>0,01</u>
<i>LRP4</i>	HDL	0,67	0,30	<u>8x10⁻³</u>	0,94
<i>ABO</i>	LDL	0,021	0,082	0,49	<u>5,7x10⁻³</u>
<i>TIMD4</i>	TG LDL	0,051	0,30	0,40	2,4x10 ⁻³

Tabla 13. Variaciones comunes asociadas con HTG y fenotipos de Fredrickson. Los locus asociados de manera significativa desde un punto de vista estadístico aparecen subrayados.
Adaptada de Johansen et al ¹⁰³

A pesar de los últimos avances que han permitido mejorar el conocimiento de los determinantes genéticos que condicionan la susceptibilidad para el desarrollo de HTG y sus diferentes fenotipos, gran parte del componente poligénico de las HTG continúa siendo un enigma; por lo que se precisa de nuevas hipótesis y diseños experimentales para descubrir nuevos loci relacionados con la HTG y aclarar así los enigmas presentes en la etiopatogenia de la HTG.

4.3 Perspectivas futuras:

Metaanálisis recientes de los GWAS y estudios de secuenciación han permitido comenzar a expandir y esclarecer parcialmente las bases genéticas de las HTG abriendo así nuevas posibilidades futuras; ya que la incorporación de estos nuevos conocimientos en posteriores estudios de secuenciación, permitirá el descubrimiento nuevos genes candidatos. Está mejora en el entendimiento de la genómica de las HTG podría dar lugar a una medicina personalizada donde el asesoramiento y consejos, diagnóstico y tratamiento fueran específicos para la composición genética y fenotipo molecular de cada individuo afecto de HTG ¹²⁶.

La terapia génica está siendo estudiada en pacientes afectados de hiperquilomicronemia familiar. Se ha diseñado un virus recombinante que contiene la variante LPL*S447X que ha mostrado resultados halagüeños en animales y cuya inyección en humanos mejora la actividad de LPL disminuyendo transitoriamente la concentración plasmática de TG ¹²⁷. Los resultados parecen prometedores hasta el punto que, en el año 2012, la Agencia Europea del Medicamento autorizó la comercialización de un inyectable intramuscular, *Glybera*®, constituido por un Alipogén tiparvovec que contiene una variante del gen de la LPL humana con mayor actividad enzimática, LPLS447X, unida a un vector viral. El vector está a su vez formado por una cubierta proteínica derivada del virus adenoasociado de serotipo 1 (AAV1), el promotor del citomegalovirus, un elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota y repeticiones terminales invertidas derivadas del virus adenoasociado de serotipo 2 (AAV2). Su principal inconveniente es su elevado coste: 1,1 millones de euros por paciente.

Esto no es más que una pequeña muestra de algo que hace no tanto tiempo parecía utópico. Gracias al descubrimiento de nuevos loci y a los avances en genómica se pueden mejorar los tratamientos actuales mediante el desarrollo de terapias dirigidas a dianas específicas que mitiguen en la medida de lo posible los efectos derivados de las alteraciones funcionales en los genes reguladores del metabolismo de los TG.

Objetivos

2. OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo:

Gran parte de las HTG graves primarias atendidas en un centro de salud por parte de los médicos de Atención Primaria son debidas a la presencia de mutaciones en genes candidatos conocidos (LPL, APOA5, LMF1, APOE, APOC2 y GPIHBP1).

Objetivos:

1. Conocer la frecuencia de HTG grave en población general.
2. Conocer la frecuencia de HTG primaria en población general.
3. Establecer la frecuencia de mutaciones en los genes candidatos conocidos: LPL, APOA5 y LMF1 en sujetos con HTG graves primarias.

Material y Métodos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos analizados proceden de un estudio aprobado en septiembre del 2013 por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón(**Anexo 1**). Fue financiado con las ayudas del Gobierno de Aragón de la DGA a grupos de investigación B80 y se realizó en el ámbito de la atención primaria, concretamente en el centro de salud La Almozara de Zaragoza. Se trata de un estudio transversal y unicéntrico, proyectado en el año 2013 e iniciado ese mismo año, contando con la colaboración de la Gerencia de Atención Primaria del Servicio Aragonés de la Salud así como del Grupo de Dislipemias Primarias de Zaragoza.

3.1 Criterios de selección:

Para el reclutamiento de pacientes se contó con los 14 cupos completos correspondientes al centro de salud La Almozara de Zaragoza. A su vez se fijaron una serie de criterios de inclusión y de exclusión. A aquellos pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión prefijados se les explicó detenidamente la naturaleza y objetivos del proyecto de investigación de forma verbal y escrita (**Anexo 2**) y se les entregó un consentimiento informado que debían firmar para poder formar parte del estudio (**Anexo 3**).

3.1.1 Criterios de inclusión

Se definieron los siguientes criterios de inclusión:

1. Sujetos con edad comprendida entre los 18 y los 80 años (ambos inclusive).
2. Concentraciones séricas de TG > 500 mg/dl en al menos una ocasión y al menos >200 mg/dl en otra determinación.

3.1.2 Criterios de exclusión:

Se definieron los siguientes criterios de exclusión:

1. Índice de masa corporal > 30 mg/dl.
2. Diabetes mellitus con HbA1c $> 8\%$ en al menos una ocasión.
3. Enfermedad renal crónica con filtrado < 30 ml/min.
4. Hepatopatía crónica exceptuando la esteatosis hepática no alcohólica.
5. Consumo excesivo de alcohol definiendo éste como > 30 gr al día para varones y > 20 gr al día para mujeres.
6. Consumo habitual de determinados fármacos: corticoides (excepto inhalados), ácido retinoico, antirretrovirales, anabolizantes y suplementos de estrógenos postmenopausia.
7. Hemocromatosis: ferritina > 400 ng/ml y genotipo de HFE compatible.
8. Hipotiroidismo (TSH > 6).
9. Colestasis con bilirrubina directa > 1 mg/dl.
10. Un único paciente por familia (se elige el de mayor edad).

3.1.3 Selección de la muestra

La selección de pacientes se llevo a cabo mediante 4 sistemas diferentes con el objetivo de minimizar lo máximo posible las pérdidas. Estos 4 métodos fueron:

Revisión de historias clínicas. Tras una reunión del equipo de médicos titulares y residentes del centro de salud La Almozara se explicó el objetivo principal del proyecto solicitando recoger en una base de datos o avisar ante hallazgo de cualquier paciente que acudiera a consulta o que recordarían con el diagnóstico previo o de novo de HTG severa y que cumpliera los criterios de inclusión prefijados.

También se solicitó la autorización a cada médico titular para poder acceder a la historia clínica de sus pacientes; tanto informatizada (programa OMI de Atención Primaria e Intranet del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza) como la convencional en formato de papel de cada paciente candidato a ser incluido en el estudio

Revisión de fármacos para reducir TG. Se solicitó al servicio de Farmacia de Atención Primaria, tras gestionar el pertinente permiso de extracción de datos a subdirección, la posibilidad de proporcionar todos aquellos pacientes pertenecientes al Centro de Salud La Almozara que estuvieran en el año 2013 en tratamiento con fármacos hipotrigliceridemiantes (Gemfibrozilo, Fenofibratos y ácidos Omega 3) tanto en su forma de principio activo como en sus distintas marcas y dosis comercializadas. Se obtuvieron datos de todas las prescripciones realizadas en los años 2011 a 2013.

Revisión de cifras de laboratorio. Se solicitó al servicio de Bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet la posibilidad de proporcionar todos aquellos pacientes pertenecientes al Centro de Salud de La Almozara que hubieran presentado en algún momento cifras de TG>500 mg/dl en el máximo período que fuera posible. Se obtuvieron datos a partir de diciembre de 2010, año en el que se centralizaron las analíticas de Atención Primaria en el laboratorio de Bioquímica del Hospital Miguel Servet (anteriormente se realizaban en el Centro Médico de Especialidades Ramón y Cajal).

En la fecha inicio del estudio, el centro de salud La Almozara tenía una población total adscrita de 23.310 pacientes, cifra que se reducía a 20.110 al excluir a los menores de 18 años. En total se obtuvieron 211 pacientes > 18 años que habían presentado en al menos una ocasión concentraciones séricas de TG>500 mg/dl y en al menos otra >200 mg/dl. 92 cumplían los criterios de exclusión previamente establecidos y finalmente fueron incluidos en el estudio 73 sujetos (**Figura 21**).

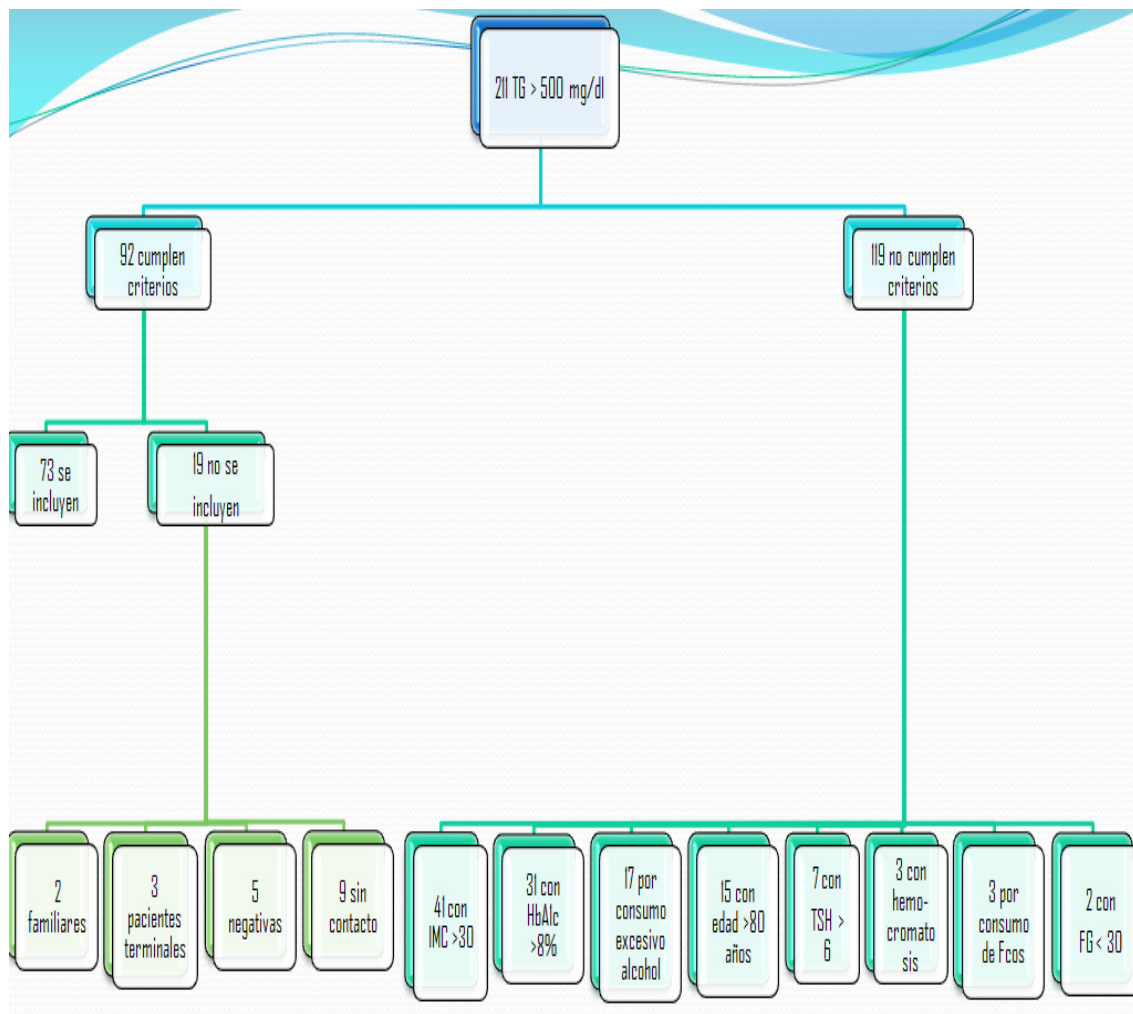


Figura 21. Flow chart

3.1.4 Recogida de datos

A los 73 pacientes finalmente seleccionados para formar parte del estudio se les citó un día, de manera programada, en la consulta de su Médico de Atención Primaria para la firma del consentimiento informado además de la obtención de una serie de datos clínicos y parámetros antropométricos y entregar un volante para la extracción de una analítica sanguínea, coordinando el envío entre Centro de Salud, el laboratorio de Bioquímica y Unidad de Lípidos para el correcto procesamiento de las muestras.

3.1.4.1 Datos clínicos:

1. Edad (años).
2. Sexo.
3. DM (sí/no).
4. HTA (sí/no).
5. Enfermedad cardiovascular: tipo y edad de primera manifestación.
6. Antecedente personal de pancreatitis (sí/no).
7. Tabaco (paquetes/año).
8. Alcohol (gramos/día).
9. Consumo de fármacos.
10. Talla (centímetros).
11. Peso (kilogramos).
12. Índice de masa corporal (kilogramos/m²).
13. Perímetro de cintura (centímetros).
14. Antecedentes de HTG familiar conocida (sí/no).

3.1.4.2 Datos laboratorio:

1. Hemograma.
2. Bioquímica que incluya: perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL y TG), enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT), glucosa, HbA1c, creatinina, proteínas totales, TSH y T4 libre, metabolismo de hierro.
3. DNA.
4. Suero (10 ml).
5. Plasma (10 ml).

3.2 Procesamiento de las muestras:

Las muestras de sangre se obtuvieron por punción venosa, tras ayuno previo de 10-12 horas. Se extrajeron 10 ml en un tubo con 1 ml de EDTA (ácido etilendiaminotetracético) como anticoagulante. A continuación la muestra sanguínea se centrifugó a 1800 xg durante 15 minutos a temperatura ambiente en una centrifuga Kubota 5220. Posteriormente el plasma obtenido, se distribuyó en alícuotas de 500 µl y se conservó a -80°C. El precipitado de las células sanguíneas se reconstituyó con un volumen de suero fisiológico igual al que se había retirado de plasma y se conservó a -80°C.

El DNA genómico se aisló a partir de 10 ml de sangre periférica recogida sobre tubos con EDTA mediante el producto Flexigen® DNA (Qiagen) en el Servicio de Secuenciación y Genómica Funcional del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón).

Los ácidos nucleicos, debido a su estructura molecular, absorben la radiación en el rango del ultravioleta, a una longitud de onda (λ) de 260 nm. Las proteínas, sin embargo, absorben la radiación a una λ de 280 nm. Tras la obtención del DNA se llevó a cabo el análisis de la concentración y pureza mediante espectrofotometría con un NanoDrop 1000 ThermoScientific). La medida de la pureza se determinó mediante el cociente entre la absorbancia (A) medida a 260 nm y la obtenida a 280 nm. Se consideró que los valores óptimos de pureza eran los comprendidos entre 1.8-2.0 para la relación A260/A280. Posteriormente, para homogeneizar las muestras, se llevaron a una concentración de trabajo de 100 ng/ml de DNA con TE 0,1X. La preparación de TE 0.1X se realizó a partir de 1,211 gramos de Trizma® Base (CasaComercial) y 0,336 gramos de EDTA-Na₂, en 900 ml de agua, ajustándose el pH a 8 por la adición de ácido clorhídrico. Se conservó a 4°C y tras una dilución 1:10 a -20°C.

La secuencia de Apo A5 se encuentra en la base de datos Ensembl. Utilizando como referencia la secuencia ENSG00000110243 (www.ensembl.org) del gen APOA5 se amplificaron el promotor, los 4 exones y las uniones exón-intrón mediante PCR. Debido a su gran tamaño, el exón 4 se dividió en dos fragmentos de amplificación: 4.1 y 4.2. Los exones 2 y 3 se

amplificaron en único fragmento. En cada reacción de amplificación se mezcló la enzima Biotaq DNA polimerasa (Bioline), el tampón 10x (20mM Tris-HCl, pH 7.5, 100mM NaCl, 0.1mM EDTA, 2mM DTT, 50% glicerol), el MgCl₂, los dNTPs (Life Technologies), los cebadores correspondientes, el DNA de interés y el agua destilada estéril hasta alcanzar un volumen final de 20 µl. Las amplificaciones se realizaron en un termociclador GeneAmp® 9700 (AppliedBiosystem). Los programas térmicos utilizados fueron diferentes para cada uno de los exones de acuerdo a las características de los cebadores y el producto de la PCR. El resultado de las diferentes amplificaciones se comprobó mediante electroforesis de 96V durante 15 minutos en un gel de agarosa al 2% en TAE 1x teñido con SYBR® Safe (Lifetechnologies).

Para purificar el producto de amplificación se utilizó el producto comercial ExoSAP-IT® (USB) que contiene las enzimas exonucleasa I y fosfatasa alcalina de camarón (SAP), que elimina los cebadores y nucleótidos residuales. La enzima exonucleasaI degrada los cebadores residuales y cualquier DNA de cadena única, mientras que la SAP hidroliza los dNTPs remanentes de la mezcla de la PCR.

Se preparó una dilución 1:10 de ExoSAP-IT® (USB) en agua destilada estéril de la que se añadieron 2 µl a 5 µl del producto de PCR. En un termociclador GeneAmp® 9700 (AppliedBiosystem) se realizó una incubación a 37 °C durante 45 min seguida de 15 min a 80 °C con el objeto de inactivar al enzima. Las muestras purificadas se conservaron a -20 °C para su posterior utilización.

Los fragmentos amplificados y purificados se secuenciaron mediante electroforesis capilar. Para su preparación utilizamos el producto comercial BigDye® Terminator v3.1 CycleSequencing Kit (AppliedBiosystems), que contiene un vial de BigDye v3.1 ReactionMix que contiene una DNA polimerasa termoestable y dNTPs marcados con fluorocromos y un vial con el tampón de secuenciación BigDye v3.1 5X que aporta las condiciones idóneas para la reacción enzimática. Todo el proceso se llevó a cabo en frío y protegiendo el reactivo BigDye de la luz. El resultado de las reacciones de secuenciación se purificó por precipitación alcohólica con el fin de eliminar

los terminadores sobrantes. En primer lugar añadimos 4 µl de EDTA 62,5 mM a los 10 µl de la reacción de secuenciación. Preparamos una mezcla con: 2,6 µl de NaAc 3 M pH 5,2 con, 7,8 µl de agua destilada y 67,71 µl de etanol al 96% (v/v) de la que se añadieron 60 µl a la muestra. Seguidamente se centrifugó a 2.090 xg, 1 minuto a 4°C en una centrífuga 3-16K (Sigma). Seguidamente, la muestra se incubó a temperatura ambiente y protegida de la luz, durante 15 minutos. A continuación, se centrifugó durante 30 minutos a 2.090 xg a 4 °C. Para eliminar el sobrenadante se realizó una centrifugación con las muestras invertidas durante 1 min a 180 xg, también a 4°C.

3.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático SPSS 20.0 (SPSS Inc.) tomando como nivel significativo estadístico valores de p menor a 0,05 ($p < 0,05$).

Para comprobar si una variable seguía la distribución normal se realizó un análisis de Kolmogorov-Smirnov. Los rasgos cuantitativos que siguieron una distribución normal se expresaron como media \pm desviación estándar y se analizaron con la prueba t de Student, mientras que aquellas variables que no siguieron una distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico y se analizaron con el test U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas, incluyendo la comparación de frecuencias alélicas y genotípicas, se expresaron en porcentaje y se analizaron mediante Chi-cuadrado.

Se realizó la comparación de las frecuencias alélicas de estas variantes comunes o polimorfismos en nuestra población de estudio frente a la población Europea del estudio de los 1000 Genomas (www.1000Genomes.org).

3.4 Anexos

Anexo 1. *Dictamen favorable del CEICA para la realización del proyecto de investigación.*



**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI13/0104

18 de septiembre de 2013

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 18/09/2013, Acta Nº 14/2013 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Prevalencia de hipertrigliceridemias graves en la población general. Análisis de genes candidatos.

Investigador Principal: Cristian Blanco Torrecilla. CS La Almozara.

Versión Protocolo: 25/junio/2013

Versión hoja de Información a pacientes: 25/06/2013

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Zaragoza, a 18 de septiembre de 2013

Fdo:

Anexo 2.*Hoja de información al participante***HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE****Naturaleza del proyecto**

El proyecto de investigación para el que le pedimos su participación tiene por título **“Prevalencia de Hipertrigliceridemias graves en la población general. Análisis de genes candidatos”**. El objetivo del estudio es determinar la frecuencia de hipertrigliceridemia severa en la población general; es decir, aquellas personas con cifras de triglicéridos en sangre por encima de 500 mg/dl así como conocer la frecuencia de las de origen primario y los genes relacionados con ella.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países occidentales, países entre los que se encuentra España. Este tipo de enfermedades se deben fundamentalmente a un proceso conocido como aterosclerosis, que consiste en una inflamación de la pared y depósito de grasas en las arterias y que se debe a numerosas causas como son la hipertensión arterial, el exceso de colesterol y de triglicéridos en sangre, el tabaquismo, la diabetes mellitus, etc.... Partiendo de la base que hay factores de riesgo que no se pueden modificar, tales como la edad, el sexo y los antecedentes familiares, nuestro esfuerzo debe centrarse en aquellos factores modificables, entre los que se incluye la hipertrigliceridemia o exceso de triglicéridos en sangre.

Dentro de las hipertrigliceridemias, nos encontramos dos grandes grupos: las de origen primario (incluye las de causa hereditaria y también las causa desconocida con los medios disponibles en la actualidad), y las hipertrigliceridemias secundarias, que se deben, entre otras causas, a la obesidad, a las alteraciones de la función de la glándula tiroidea, al consumo excesivo de alcohol, al consumo de determinados fármacos, etc... No obstante, independientemente de que se trate de una forma hereditaria o secundaria, es importante resaltar que el pronóstico no varía y que el tratamiento es exactamente el mismo: dieta, ejercicio físico y medicación

Debido a la asociación entre riesgo de enfermedad cardiovascular y triglicéridos elevados en sangre es necesario realizar estudios que demuestren la frecuencia de las mutaciones conocidas que originan casos de hipertrigliceridemias primarias graves y ampliar el estudio a los familiares de aquellos casos que resulten ser positivos para iniciar así, en caso que sea necesario, un tratamiento precoz y de este modo conseguir el objetivo: disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de pancreatitis.

Al comienzo del estudio se le tomarán los siguientes datos: peso, altura, perímetro de cintura y tensión arterial. Al mismo tiempo, se le realizará una extracción de sangre para la medición de los parámetros a estudio (colesterol, triglicéridos, glucosa, ácido úrico, etc.)

En cumplimiento de la ley de Investigación Biomédica (art. 15) se le informa de que debido al bajo riesgo de las intervenciones del estudio no es necesario un seguro específico para el mismo, fuera del establecido para la prestación asistencial habitual.

Este proyecto de investigación ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud y también ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) que ha verificado que el objetivo del estudio es adecuado y que no existe ninguna objeción ética para su realización.

En qué consiste la participación

1. Acudir a consulta en una ocasión para realizar una historia clínica completa en la que se recogerán los siguientes datos: edad, sexo, antecedentes personales de diabetes mellitus y/o hipertensión arterial, antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular precoz y edad de aparición, antecedentes de pancreatitis, consumo de tabaco y/o alcohol así como la medicación habitual.
2. Permitir que se le tomen datos antropométricos (peso, altura, perímetro de cintura, etc.) y de tensión arterial.
3. Permitir la extracción de sangre en ayunas de unos 20 cc (varios tubos pequeños).

Qué hacen los investigadores con los datos que recogen

Los datos se guardan en ficheros en papel o informáticos. Estos ficheros identifican a cada participante con un código, por tanto no contienen ni su nombre ni otro dato que pueda ir contra su derecho a la confidencialidad. Con los datos de estos ficheros después se hacen análisis estadísticos para relacionarlos con los resultados de los análisis de laboratorio. Finalmente los resultados derivados de estos análisis se publican en revistas científicas.

Estos datos no se utilizarán para otra finalidad que no sea la descrita y para su uso se seguirá siempre: su voluntad, la normativa vigente respecto a protección de datos de carácter personal y en general a la ética en la investigación científica.

Confidencialidad y anonimato

El centro y los investigadores se responsabilizan de que en todo momento se mantenga la confidencialidad respecto a la identificación y los datos del participante. Todos los datos de esta investigación, se guardan informatizados en unos ficheros especialmente diseñados para la investigación y no aparecerá ni su nombre ni ningún otro dato que le pueda identificar. Cada participante se identifica con un código para evitar utilizar su nombre, así, este código le identifica en todo el estudio (en las muestras, en las bases de datos, etc) Los investigadores que no pertenecen al equipo de asistencia, como por ejemplo los del laboratorio, reciben las muestras identificadas sólo con el código. Estos procedimientos están sujetos a la Ley Orgánica 15 /1999 sobre Protección de Datos de Carácter Personal ya la Ley 41/02 de Autonomía del Paciente.

La participación en este estudio es libre y por lo tanto puede abandonarlo cuando quiera, sin tener que dar ningún tipo de explicaciones y por supuesto sin que repercuta en sus cuidados médicos posteriores.

Deberá guardar una copia de esta hoja de información así como del consentimiento informado adjunto.

Financiación

Este proyecto está financiado con ayudas de la Diputación General de Aragón (DGA) destinadas a grupos de investigación B80. El equipo investigador pertenece al de investigación de Dislipemias primarias. Los investigadores declaran que no existen conflictos de intereses de ningún tipo.

Preguntas

Ahora le damos la oportunidad de que, si no lo ha hecho antes, haga preguntas. Se las responderemos de la mejor manera. No obstante para cualquier duda o necesidad en relación con el estudio puede contactar con....en el teléfono.....

Muchas gracias

Anexo 3. *Hoja de consentimiento informado***HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE**

PROYECTO: **“PREVALENCIA DE HTG GRAVES EN LA POBLACIÓN GENERAL. ANÁLISIS DE GENES CANDIDATOS.”**

Yo, (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Doy mi conformidad para que mis datos sean utilizados para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

<p>He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.</p> <p>Firma del participante:</p> <p>Fecha:</p>	<p>He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al participante mencionado</p> <p>Firma del Investigador:</p> <p>Fecha:</p>
---	--

Resultados

4. RESULTADOS

4.1 Frecuencia de HTG graves

Los datos demográficos y de asistencia al Centro de Salud de La Almozara que componen la población diana de nuestro estudio se describen en la tabla 14 y fueron proporcionados por el servicio de informática de Atención Primaria del Área de Salud Zaragoza II. Comprenden a un total de 23.310 personas de las que 18804 tienen una edad comprendida entre los 18 y los 80 años, cifras establecidas como límites de inclusión del presente estudio. Se observa una tendencia al predominio del sexo femenino conforme avanza la edad.

Debido a que en los últimos 5 años se centralizó el laboratorio en el Hospital de referencia y que además se procedió a la creación de la Historia electrónica, no se disponen de los datos retrospectivos analíticos de cada sujeto salvo en la historia electrónica de papel. Debido a la imposibilidad de analizar al total de la población, se decidió solicitar las cifras de consulta poblacionales de asistencia a su Médico de Atención Primaria como medidor indirecto de control del mismo. Así, se sabe que el 81,01% acudió al menos en una ocasión en el último año; porcentaje que asciende al 95,2% si tomamos como referencia los últimos 5 años.

Edad (años)	Total	♂	♀	Visitas al CS en el último año	Visitas al CS en los Últimos 5 años
0 a <18	3.200	1.613	1.587	2.747	3.137
≥18 a <81	18.804	9.102	9.702	15.018	17.816
≥ 81 años	1.306	455	851	1.120	1.239
Total	23.310	11.170	12.140	18.885	22.192

Tabla 14. Datos demográficos y de asistencia a Centro de Salud La Almozara a fecha de mayo de 2013 proporcionado por el servicio de informática de Atención Primaria.

Del total de la población adscrita al Centro de Salud de La Almozara, tal y como se puede ver en la figura 21, 211 personas presentaban cifras de TG en rango de HTG grave por lo que fueron considerados como candidatos a estudio. Estas cifras se obtuvieron mediante 4 estrategias de búsqueda diferentes: pacientes en tratamiento con fibratos y ácidos Omega-3 (datos proporcionados por servicio de Farmacia de Atención Primaria); sujetos con cifras de TG >500 mg/dl en cualquier analítica realizada en el Sector Zaragoza II y que además presentaran al menos otra determinación por encima de los 200 mg/dl (datos proporcionados por el servicio de Bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet); memoria histórica de los cupos de cada médico así como revisión individualizada de las historias clínicas electrónicas y en papel de cada sujetos detectado por los tres métodos anteriormente citados.

Si tenemos en cuenta la población > 18 años los resultados arrojaron una frecuencia de HTG grave de 1,049%; mientras que si se tiene en cuenta únicamente la población objeto de este estudio; es decir, aquellos con edades comprendidas entre los 18 y los 80 la frecuencia sería de 1,042%.

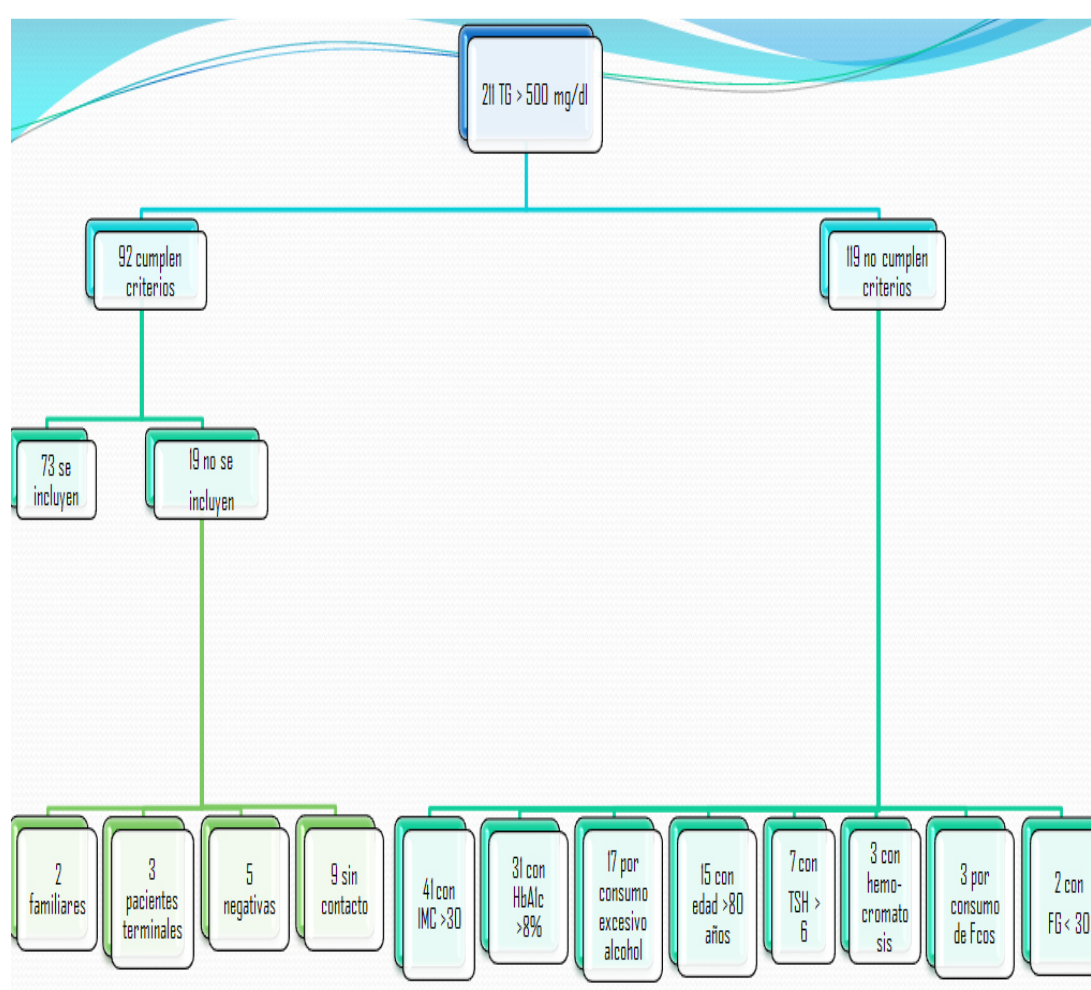


Figura 21. Flow chart de la población a estudio.

4.2 Frecuencia de HTG primarias y descripción de la muestra analizada

De los 211 sujetos detectados con cifras de TG >500 mg/dl, 119 fueron excluidos por tener criterios clínicos de HTG secundaria: 41 por presentar un IMC >30 kg/m²; 31 por cifras de Hb1Ac >8%; 17 por enolismo activo; 15 por tener una edad >80 años; 7 por hipotiroidismo, 3 por presentar un diagnóstico de hemocromatosis; otros 3 por consumo de fármacos relacionados con la HTG y 2 por cifras de aclaramiento renal menor a 30.

Finalmente, de las 92 personas que sí que cumplían los criterios de inclusión y exclusión prefijados, fueron estudiados 73 de ellos, existiendo un total de 19 pérdidas: 2 por ser familiares de otras personas incluidas; 3 fueron excluidos por motivos éticos ya que padecían una enfermedad terminal sin posibilidad de tratamiento activo y con una esperanza de vida estimada inferior a los 6 meses; en 9 de ellos fue imposible contactar ya fuera por cambio de residencia o de número de teléfono y 5 se negaron a firmar el consentimiento informado.

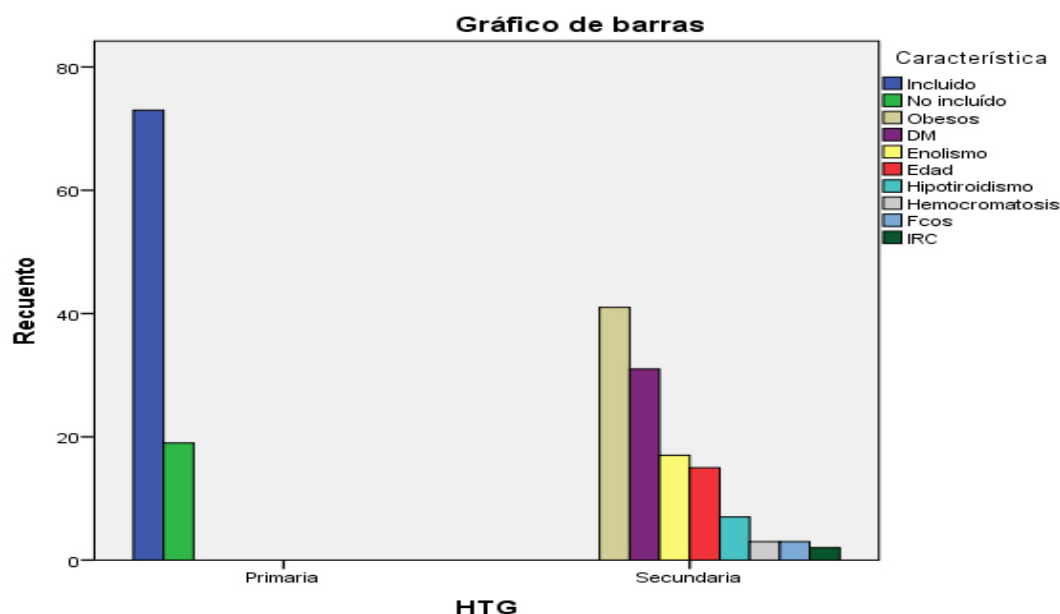


Figura 22. Clasificación de HTG primarias y secundarias de sujetos con HTG grave.

Tras aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución de las variables cuantitativas de las personas finalmente incluidas en el trabajo se observa que las cifras de TG, de TG máximos, de GGT, de glucosa y el IMC no siguen una distribución normal.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

	N	Parámetros normales		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
Edad	73	56,41	12,038	,080	,072	-,080	,685	,736
CT	73	216,49	49,186	,070	,070	-,040	,595	,871
no_HDL	73	168,45	46,658	,082	,082	-,047	,699	,713
HDL	73	48,04	11,750	,138	,138	-,073	1,179	,124
TG	73	310,96	359,893	,259	,238	-,259	2,210	,000
TG_max	73	811,68	426,434	,232	,228	-,232	1,986	,001
TSH	66	1,9695	,85336	,152	,152	-,074	1,238	,093
GGT	71	39,34	25,142	,220	,220	-,157	1,855	,002
GOT	73	24,94	9,535	,155	,155	-,080	1,323	,060
GPT	73	28,66	18,044	,158	,158	-,137	1,346	,053
Glucosa	73	111,07	30,949	,224	,224	-,114	1,917	,001
HbA1c	69	5,845	,8277	,159	,159	-,125	1,323	,060
Talla	73	168,10	8,330	,073	,073	-,067	,620	,837
Peso	73	77,763	10,9556	,073	,073	-,055	,621	,835
IMC	73	27,4614	2,19371	,189	,125	-,189	1,613	,011
Perímetro de cintura	73	99,88	7,627	,077	,077	-,071	,655	,785

Tabla 15. Prueba de Kolmogorov-Smirnov

En la población analizada había un claro predominio del sexo masculino (79,5%) con edades edad media de 58,41 años que incluye sujetos desde los 26 a los 79 años.

Sexo			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Hombre	58	79,5
	Mujer	15	20,5
	Total	73	100,0

Tabla 16. Distribución muestral según sexo.

Edad	
N	73
Media	56,41
Mediana	57,00
Moda	50
Desv. típ.	12,038
Mínimo	26
Máximo	79

Tabla 17. Medidas de tendencia central de la población a estudio.

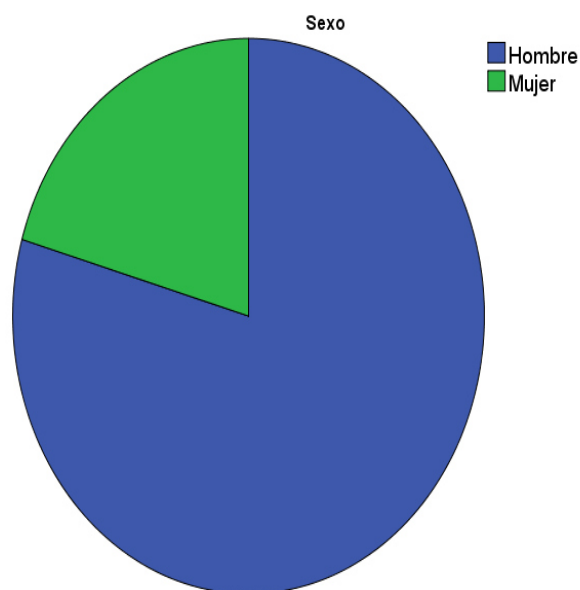


Figura 23. Diagrama de sectores que muestra la distribución poblacional del estudio según sexo.

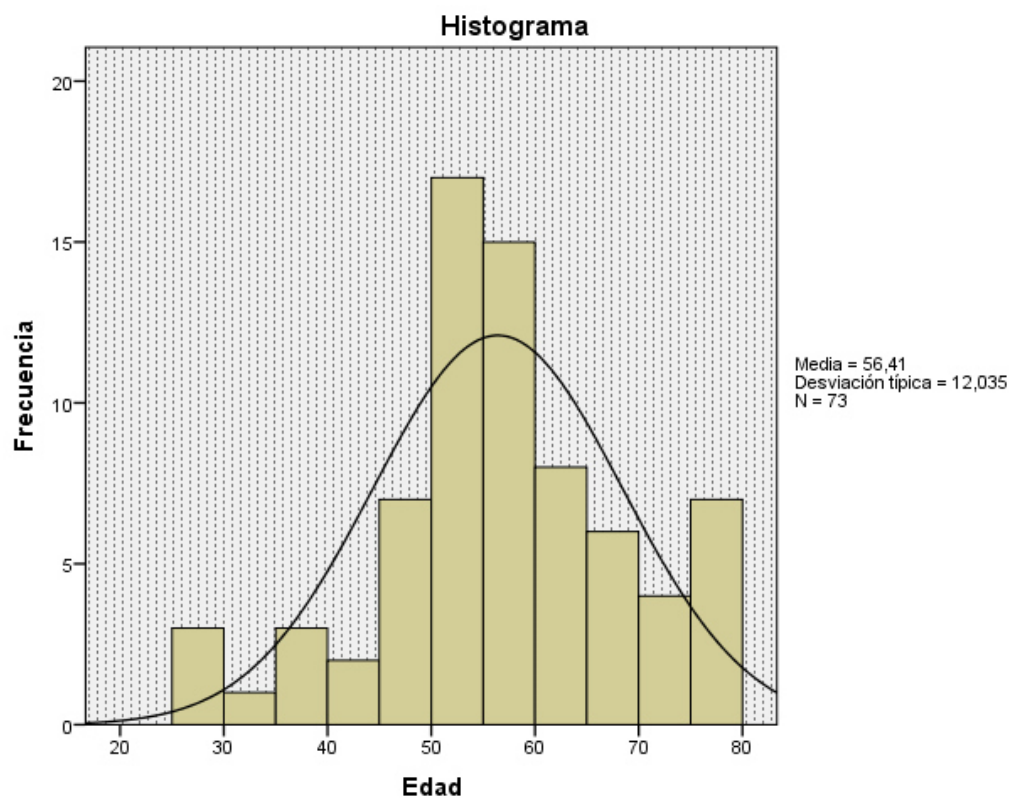


Figura 24. Histograma que muestra la distribución por edades de la población a estudio.

Un 15,1 % de las personas incluidas en el estudio presentaban antecedentes personales de enfermedad cardiovascular previa entendiendo a ésta como enfermedad coronaria, cerebrovascular y/o arteriopatía periférica. La mayoría de ellos tenían entre 50-60 años de edad.

ECV			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	NO ECV	62	84,9
	SI ECV	11	15,1
	Total	73	100,0

Tabla 18. Distribución muestral según la presencia o no de enfermedad cardiovascular previa.

Edad_ECV		
N	Válidos	11
	Perdidos	62
Media		53,82
Mediana		53,00
Moda		53
Desv. típ.		7,561
Mínimo		41
Máximo		70

Tabla 19. Medidas de tendencia central referentes a la edad de presentación de evento cardiovascular en la población a estudio.

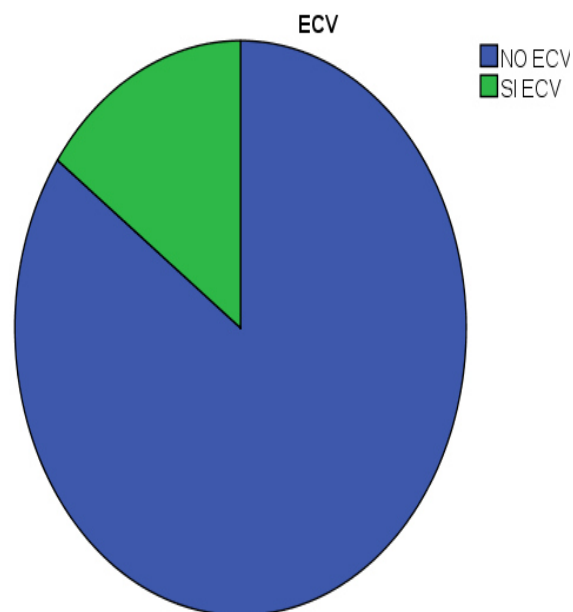


Figura 25. Diagrama de sectores que muestra la distribución poblacional del estudio según la presencia o no de enfermedad cardiovascular.

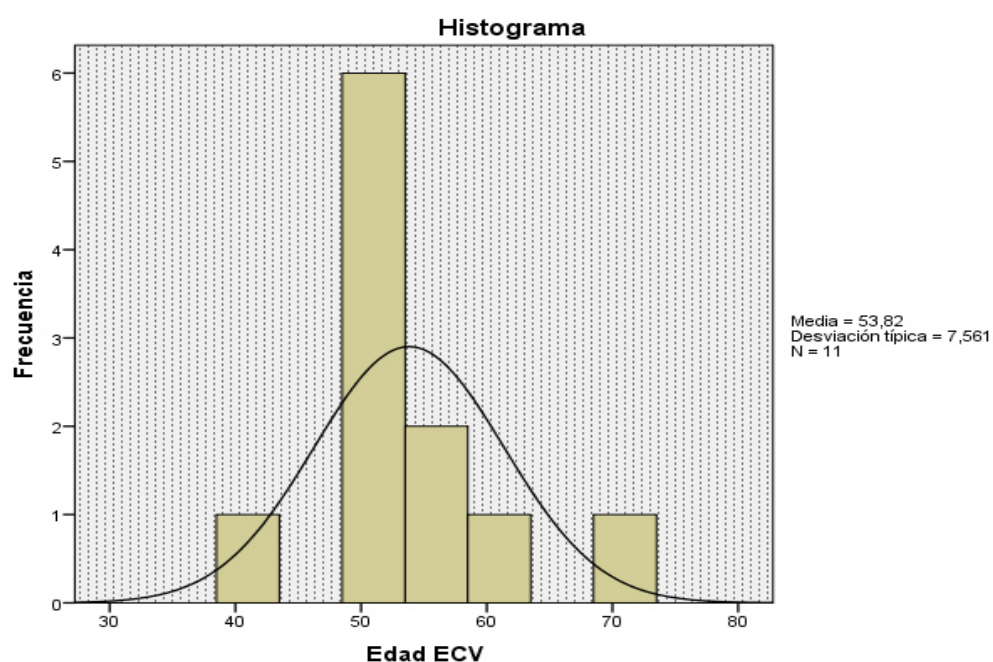


Figura 26. Histograma que muestra la distribución por edades de los sujetos que han presentado algún evento cardiovascular en la población a estudio.

También se procedió a clasificar a los sujetos con HTG grave en función de su perfil lipídico en función de los distintos fenotipos de dislipemia:

- a) IIb: cifras de TG > 500 mg/dl y colesterol no HDL >200 mg/dl.
- b) IV: cifras de TG <1000 mg/dl y colesterol no HDL <200 mg/dl.
- c) V: cifras de TG >1000 mg/dl y colesterol no HDL <200 mg/dl.

El fenotipo predominante es el IV con 44 sujetos (60,3%) seguido del fenotipo IIb que estuvo presente en 18 pacientes (24,7%). El fenotipo V fue el menos frecuente, apareciendo tan sólo en 11 personas (15,1%).

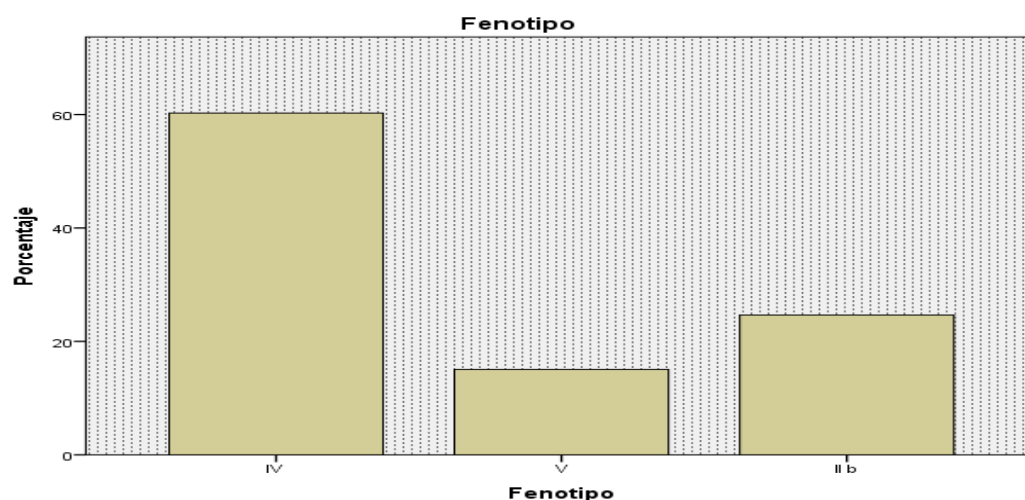


Figura 27. Diagrama de barras que muestra la distribución fenotípica de dislipemia en función de los niveles basales de TG y de colesterol no HDL.

El genotipo de APOE más frecuente de la muestra analizada fue E3/3 (57,5%) seguido de E2/3 (19,2%), E3/4 (16,4%), E2/4 (5,5%) y E4/4 (1,4%). En la población a estudio no se encontró ningún individuo con genotipo E2/2.

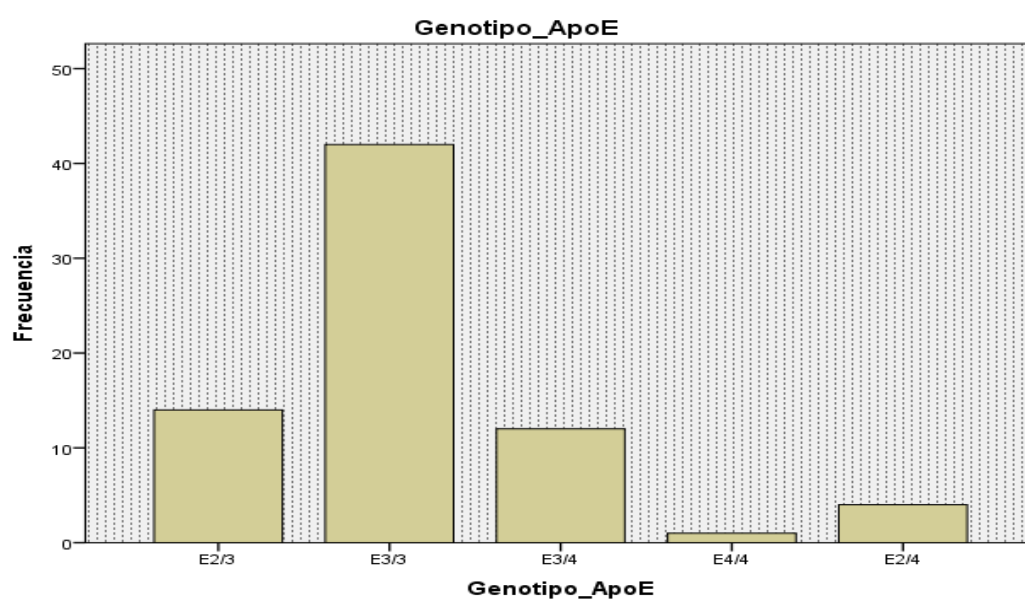


Figura 28. Diagrama de barras que muestra la distribución de la población a estudio en función de los diferentes genotipos de APOE.

Se procedió a comparar la frecuencia de los distintos genotipos de APOE entre la población con HTG de este estudio y una población normolipémica obtenida de la base de datos del Grupo de Dislipemias Primarias del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (N=332 con un 53,1% de hombres y una edad media de 44,65 años [18-79 años]). De mayor a menor frecuencia, en la población con HTG de este estudio los genotipos se distribuyen en el siguiente orden: E3/3, E2/3, E3/4, E4/2 y E4/4; mientras en la población normolipémica el orden es E3/3, E3/4, E2/3, E4/2 y E4/4. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia Perfil_lipídico * Genotipo_APOE

			Genotipo_APOE					Total
			E2/3	E3/3	E3/4	E4/4	E4/2	
Perfil_lipídico	HTG	Recuento	14	42	12	1	4	73
		% dentro de Perfil_lipídico	19,2%	57,5%	16,4%	1,4%	5,5%	100,0%
		% dentro de Genotipo_APOE	29,8%	15,6%	16,7%	16,7%	36,4%	18,0%
	Normolipémico	Recuento	33	227	60	5	7	332
		% dentro de Perfil_lipídico	9,9%	68,4%	18,1%	1,5%	2,1%	100,0%
		% dentro de Genotipo_APOE	70,2%	84,4%	83,3%	83,3%	63,6%	82,0%
Total	Recuento		47	269	72	6	11	405
	% dentro de Perfil_lipídico		11,6%	66,4%	17,8%	1,5%	2,7%	100,0%
	% dentro de Genotipo_APOE		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 20. Comparación de la frecuencia de los distintos genotipos de APOE entre la población con HTG de este estudio y una población normolipémica

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,061	4	,089
Razón de verosimilitudes	7,110	4	,130
Asociación lineal por lineal	,011	1	,916
N de casos válidos	405		

Tabla 21. Chi cuadrado que compara la frecuencia de los diferentes genotipos de APOE entre la población con HTG de este trabajo y una población normolipémica.

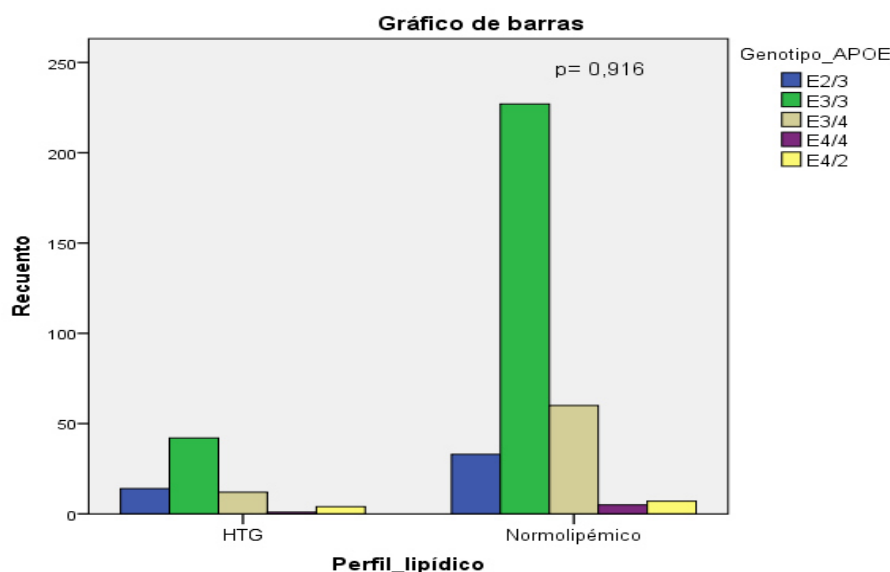


Figura 29. Distribución de genotipos de APOE en población con y sin HTG.

A la hora de comparar la frecuencia población del alelo E2 entre sujetos con HTG grave y controles normolipémicos se observa una mayor frecuencia del alelo E2 en pacientes con HTG alcanzando diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Alelo_E2		Total
			Ninguno	Heterocigoto	
Perfil_lipídico	HTG	Recuento	55	18	73
		% dentro de Perfil_lipídico	75,3%	24,7%	100,0%
		% dentro de Alelo_E2	15,9%	31,0%	18,0%
	Normolipémico	Recuento	292	40	332
		% dentro de Perfil_lipídico	88,0%	12,0%	100,0%
		% dentro de Alelo_E2	84,1%	69,0%	82,0%
Total	Recuento	347	58	405	
	% dentro de Perfil_lipídico	85,7%	14,3%	100,0%	
	% dentro de Alelo_E2	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 22. Comparación de las frecuencias alélicas de APOE2 entre la población con HTG de este estudio y una población normolipémica.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,754	1	,005		
Corrección por continuidad	6,761	1	,009		
Razón de verosimilitudes	6,884	1	,009		
Estadístico exacto de Fisher				,009	,007
Asociación lineal por lineal	7,735	1	,005		
N de casos válidos	405				

Tabla 23. Prueba de Chi cuadrado comparando frecuencia del alelo E2 entre población normolipémica e hipertrigliceridémica.

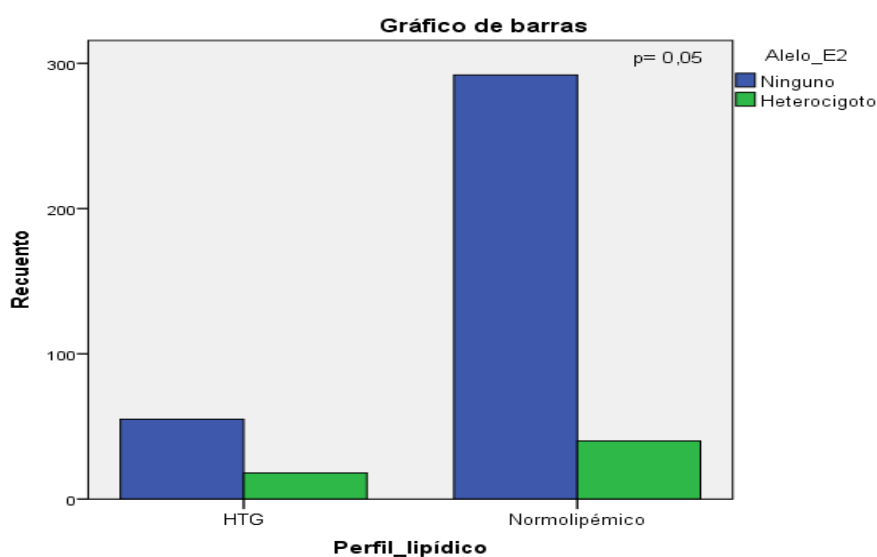


Figura 30. Distribución de frecuencias alélicas de APOE2 en población con y sin HTG.

A la hora de comparar la frecuencia población del alelo E3 entre sujetos con HTG grave y controles normolipémicos se observa que en ambos grupos hay un predominio de los homocigotos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Alelo_E3			Total
			Ninguno	Heterocigoto	Homocigoto	
Perfil_lipídico	HTG	Recuento	5	26	42	73
		% dentro de Perfil_lipídico	6,8%	35,6%	57,5%	100,0%
		% dentro de Alelo_E3	29,4%	21,8%	15,6%	18,0%
	Normolipémico	Recuento	12	93	227	332
		% dentro de Perfil_lipídico	3,6%	28,0%	68,4%	100,0%
		% dentro de Alelo_E3	70,6%	78,2%	84,4%	82,0%
	Total	Recuento	17	119	269	405
		% dentro de Perfil_lipídico	4,2%	29,4%	66,4%	100,0%
		% dentro de Alelo_E3	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 24. Comparación de las frecuencias alélicas de APOE3 entre la población con HTG y controles normolipémicos.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,728	2	,155
Razón de verosimilitudes	3,525	2	,172
Asociación lineal por lineal	3,707	1	,054
N de casos válidos	405		

Tabla 25. Prueba de Chi cuadrado comparando la frecuencia del alelo E3 entre población normolipémica e hipertrigliceridémica.

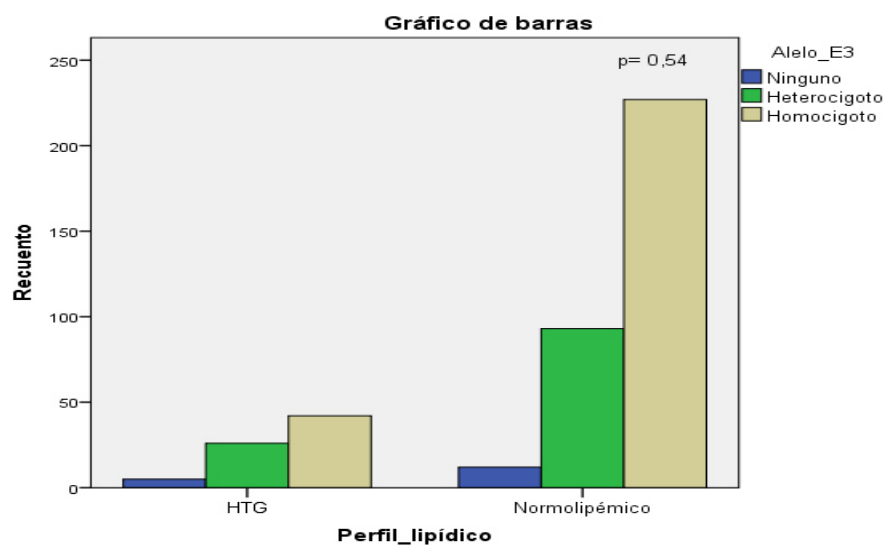


Figura 31. Distribución de frecuencias alélicas de APOE3 en población con y sin HTG.

A la hora de comparar la frecuencia población del alelo E4 entre sujetos con HTG grave y controles normolipémicos se observa que en ambos grupos predomina la ausencia del alelo E4. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Alelo_E4			Total
			Ninguno	Heterocigoto	Homocigoto	
Perfil_lipídico	HTG	Recuento	56	16	1	73
		% dentro de Perfil_lipídico	76,7%	21,9%	1,4%	100,0%
		% dentro de Alelo_E4	17,7%	19,3%	16,7%	18,0%
	Normolipémico	Recuento	260	67	5	332
		% dentro de Perfil_lipídico	78,3%	20,2%	1,5%	100,0%
		% dentro de Alelo_E4	82,3%	80,7%	83,3%	82,0%
	Total	Recuento	316	83	6	405
		% dentro de Perfil_lipídico	78,0%	20,5%	1,5%	100,0%
		% dentro de Alelo_E4	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 26. Comparación de las frecuencias alélicas de APOE4 entre la población con HTG y controles normolipémicos,

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,115	2	,944
Razón de verosimilitudes	,114	2	,945
Asociación lineal por lineal	,061	1	,805
N de casos válidos	405		

Tabla 27. Prueba de Chi cuadrado comparando frecuencia del alelo E4 entre población normolipémica e hipertrigliceridémica.

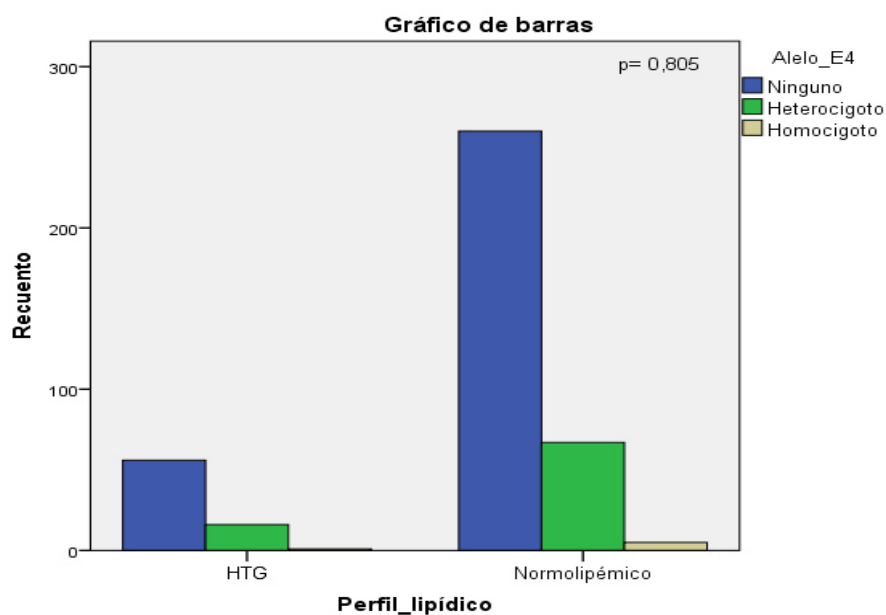


Figura 32. Distribución de frecuencias alélicas de APOE4 en población con y sin HTG.

La talla de los sujetos incluidos abarca desde los 151 a los 192 centímetros presentando una talla media global, independientemente del sexo y la edad, de 168,1 centímetros.

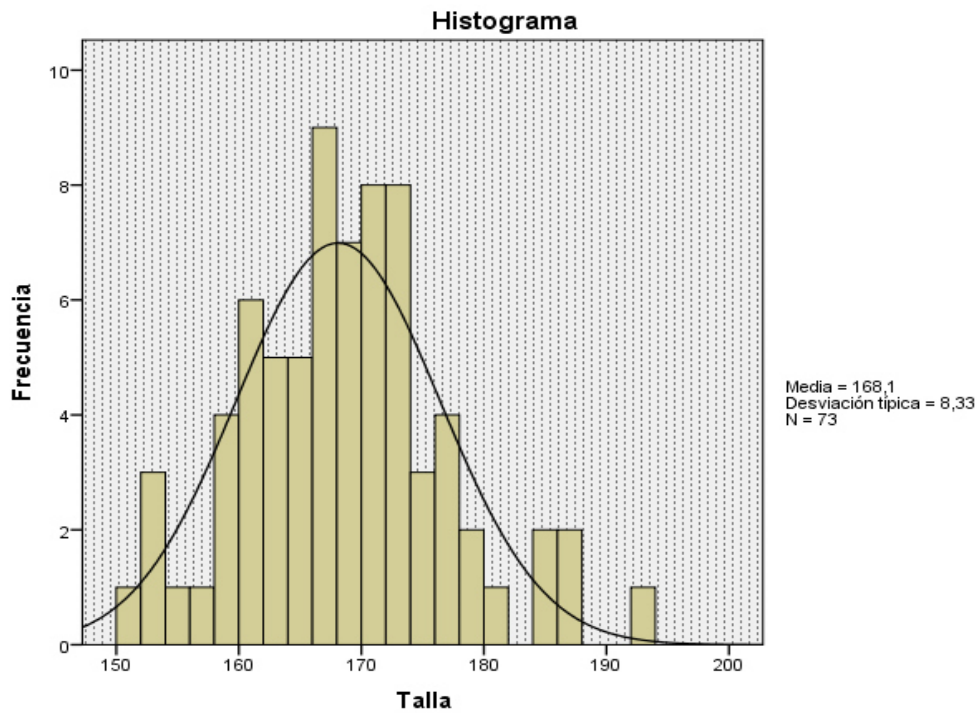


Figura 33. Histograma que muestra la distribución por estatura de los sujetos estudiados.

Las cifras de peso en kilogramos abarcan desde los 54 Kg (mínimo) hasta los 103 Kg (máximo) con una media de 77,91 kg.

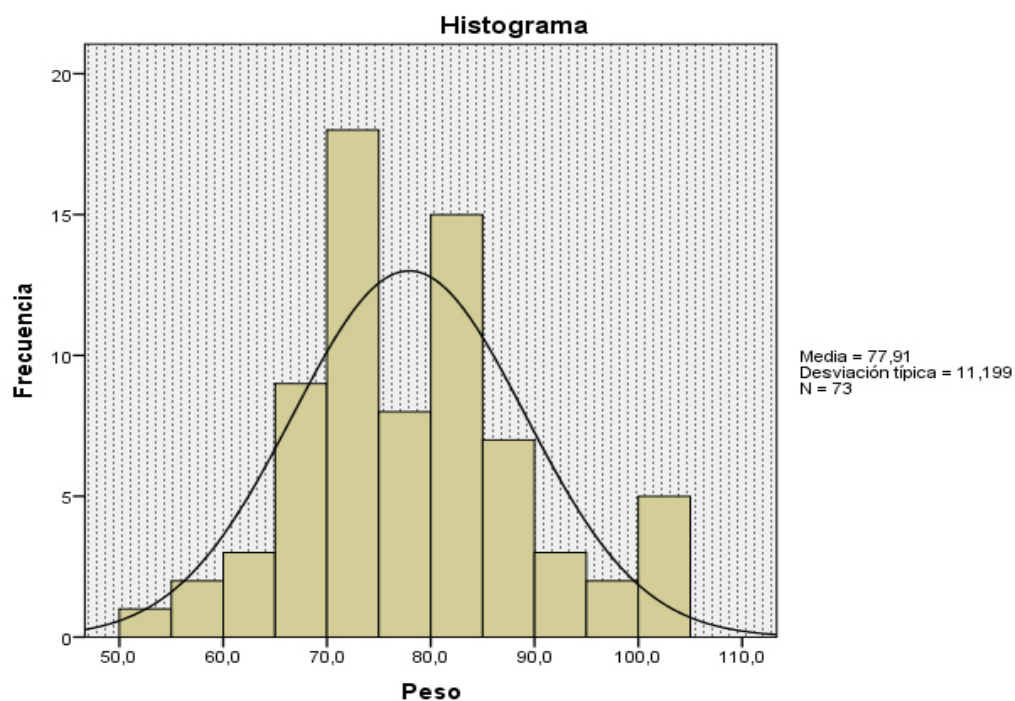


Figura 34. Histograma que muestra la distribución según el peso en Kg

Se observa una tendencia al sobrepeso en la muestra analizada. Las cifras del IMC de las personas con HTG primaria estudiadas abarcan desde los 23,30 kg/m² (mínimo) hasta los 30 kg/m² (máximo) con una mediana de 28 kg/m².

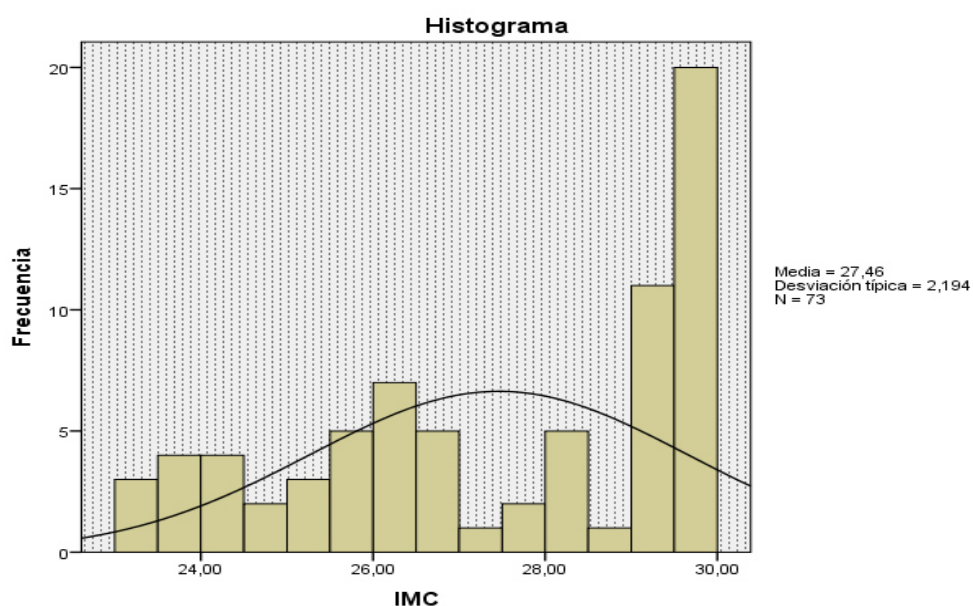


Figura 35. Histograma que muestra la distribución según el IMC.

Respecto al perímetro de cintura, independientemente del sexo e IMC, se observa una tendencia muestral a niveles por encima de los definidos como óptimos. Así tenemos que las cifras abarcan desde los 78 cms (mínimo) hasta los 118 cms (máximo).

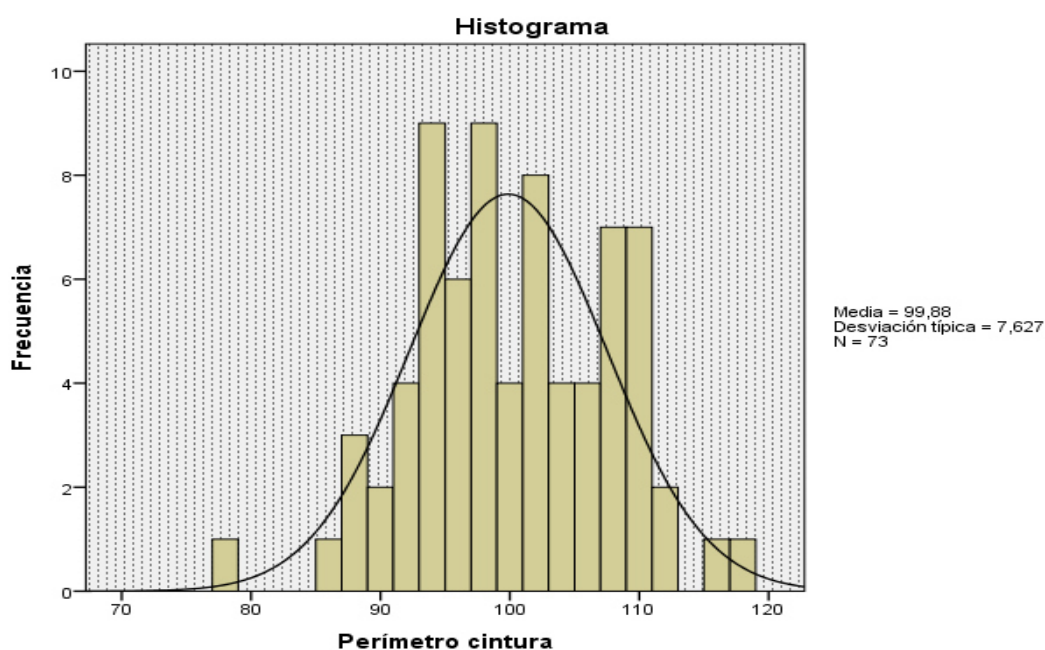


Figura 36. Histograma que muestra la distribución según el perímetro de cintura.

El 61,5 % de la población estudiada no han sido nunca fumadores mientras que el 37% fumaba al inicio del estudio. El 1,4% se corresponde a ex fumadores definiendo a éstos como aquellos que cesaron su hábito tabáquico hace al menos un año.

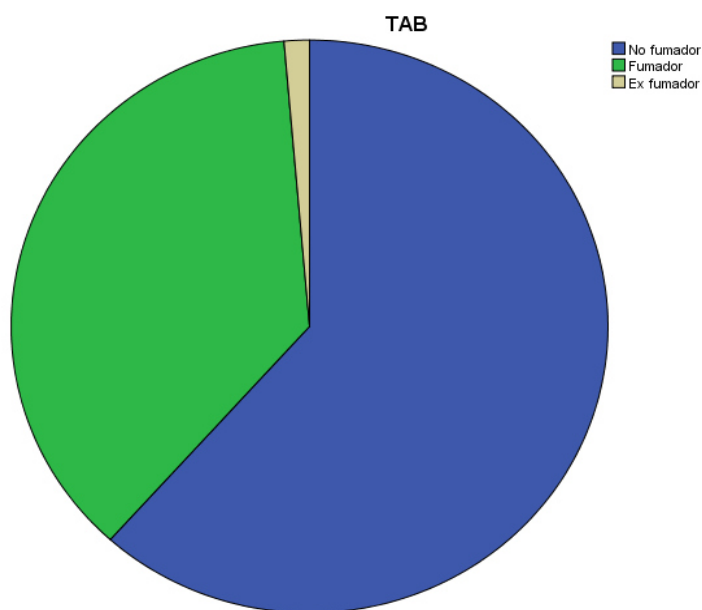


Figura 37.Diagrama de sectores que muestra el hábito tabáquico de la población a estudio.

Se observa una mayor frecuencia de individuos no diabéticos (75,3%) y diabéticos (24,7%).

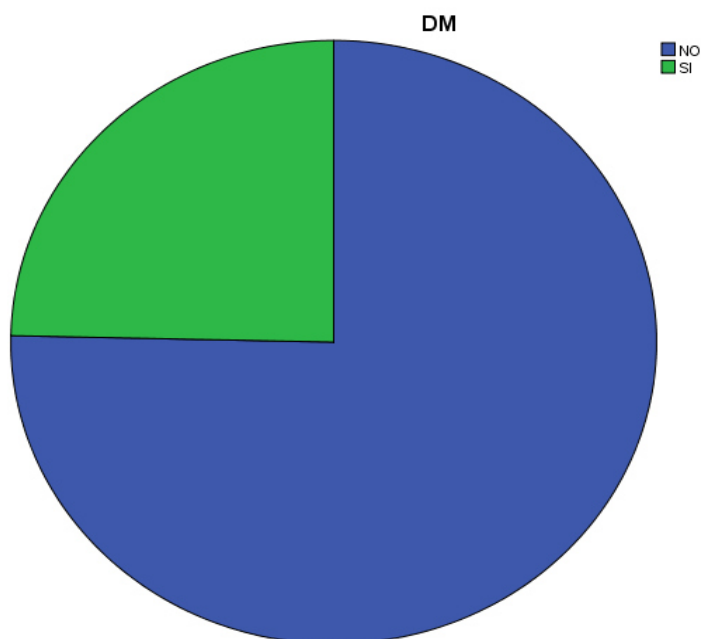


Figura 38.Diagrama de sectores que clasifica a la población del estudio en diabéticos y no diabéticos

A pesar que los porcentajes no son muy dispares, se observa que hay mayor número de no hipertensos que de hipertensos en las personas con HTG grave primaria analizada.

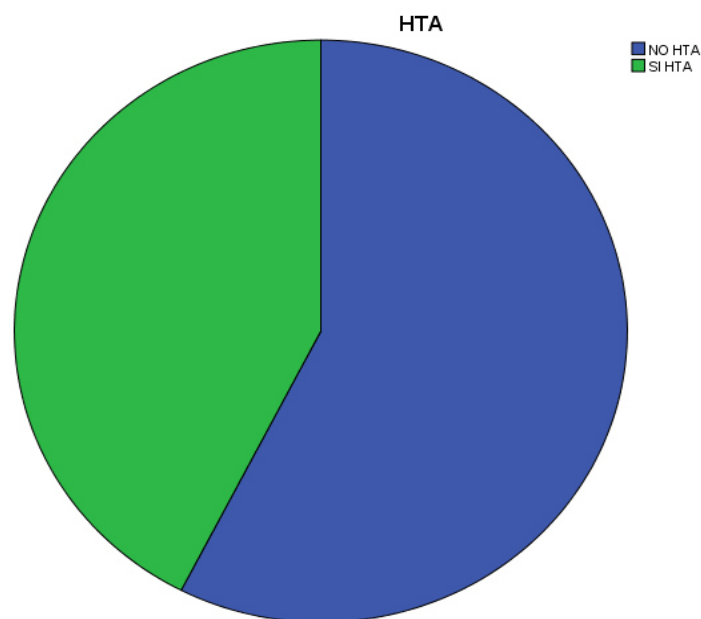


Figura 39.Diagrama de sectores según existencia o no de HTA

A pesar de la exclusión de sujetos con definición clínica de obesidad sí se observa que la mayor parte de los sujetos con HTG primaria estudiados en el presente trabajo muestran sobrepeso ya que el 75,3% presentan un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$

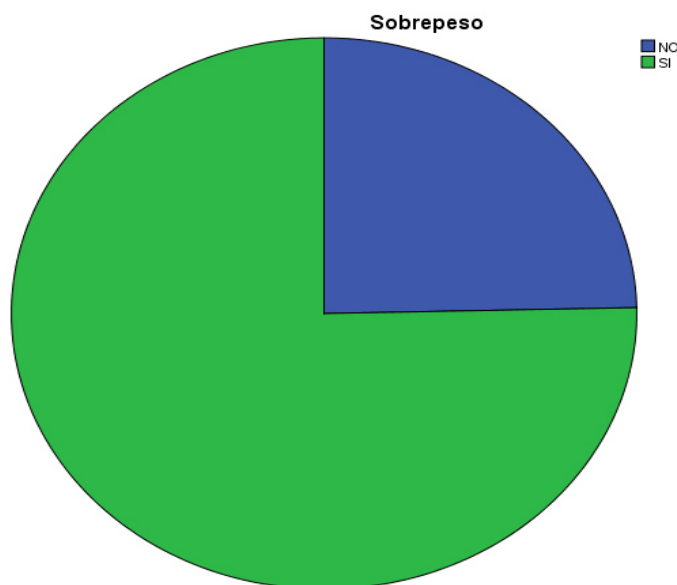


Figura 40.Diagrama de sectores que clasifica a la población a estudio en función de si presentan sobrepeso

La mayor parte de los sujetos estudiados presentaban al menos un tratamiento hipolipemiente (79,5). El grupo terapéutico más empleado fueron las estatinas (54,8%) seguido de los fibratos (53,4%) y de los ácidos Omega-3 (2,73%)

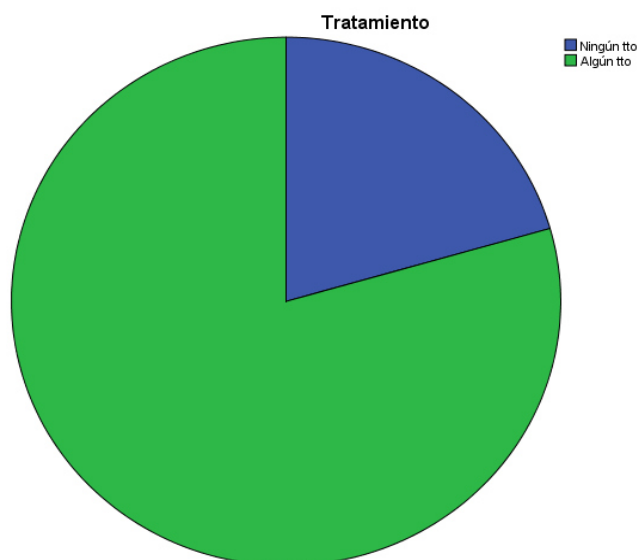


Figura 41.Diagrama de sectores de tratados y no tratados.

De los 73 sujetos estudiados, tan sólo uno de ellos tenía antecedentes personales de pancreatitis. Se trataba de un varón diabético, hipertenso, con antecedente personal de enfermedad cardiovascular y con sobrepeso en el que no se detectó mutación patogénica.

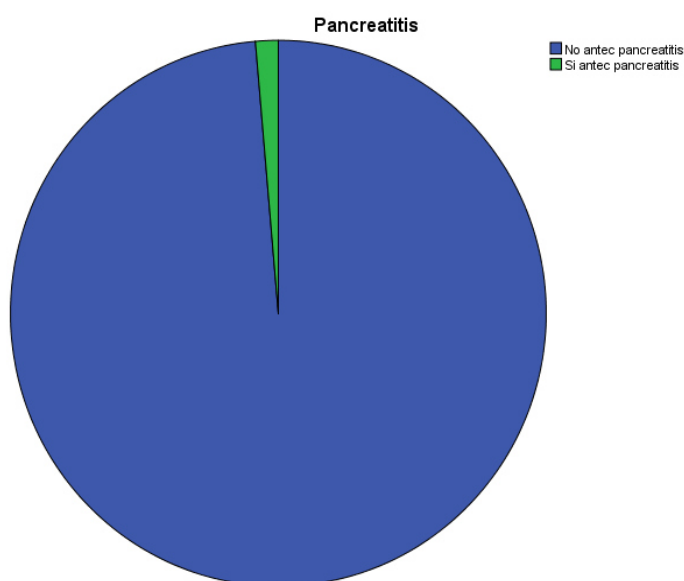


Figura 42.Diagrama de sectores según antecedente personal de pancreatitis

Las cifras de colesterol total obtenidas en la analítica sanguínea realizada a los pacientes con HTG primaria grave de este estudio e independientemente del tratamiento de fondo abarcan desde los 109mg/dl (mínimo) hasta los 355 mg/dl (máximo) con una media de 216,49 mg/dl.

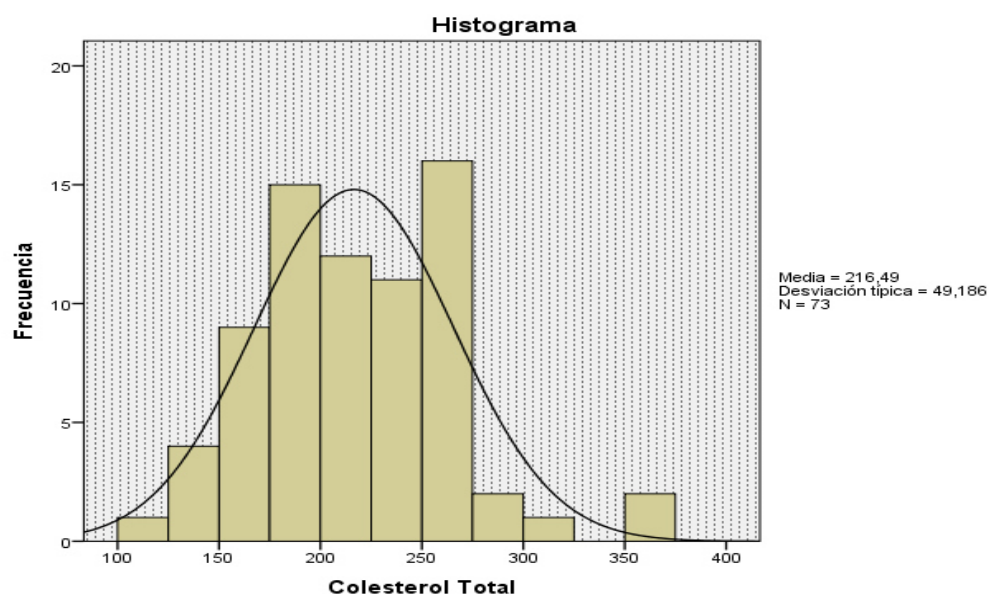


Figura 43. Histograma que muestra los niveles séricos de colesterol total.

Las cifras de colesterol no HDL obtenidas en la analítica sanguínea realizada a los pacientes con HTG primaria grave de este estudio e independientemente del tratamiento de fondo abarcan desde los 77mg/dl hasta los 298 mg/dl con una media de 168,45 mg/dl.

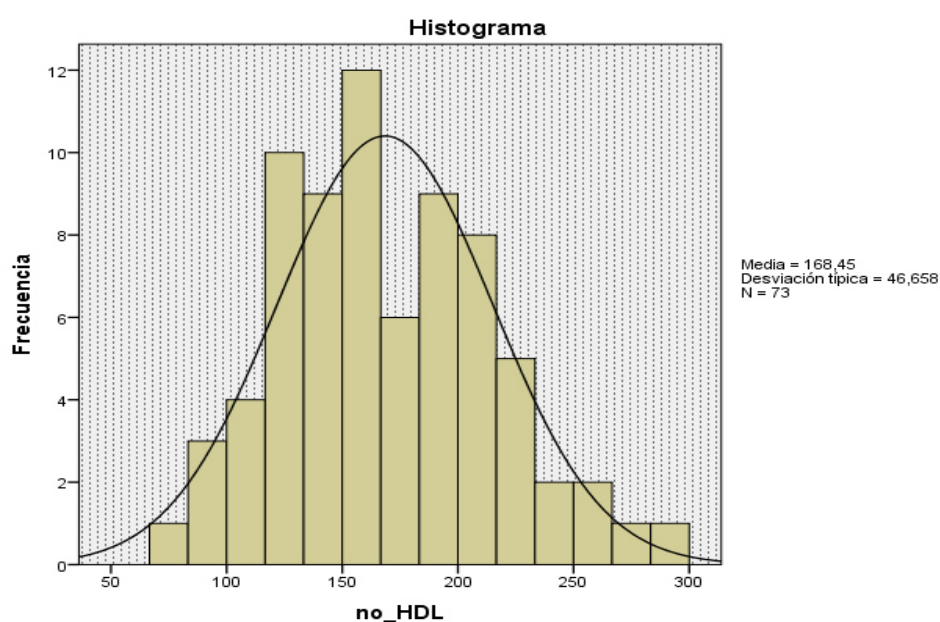


Figura 44. Histograma que muestra los niveles séricos de colesterol no-HDL

Las cifras de colesterol HDL obtenidas en la analítica sanguínea realizada a los pacientes con HTG primaria grave de este estudio e independientemente del tratamiento de fondo abarcan desde los 26 mg/dl (mínimo) hasta los 89 mg/dl (máximo) con una media de 48,04 mg/dl.

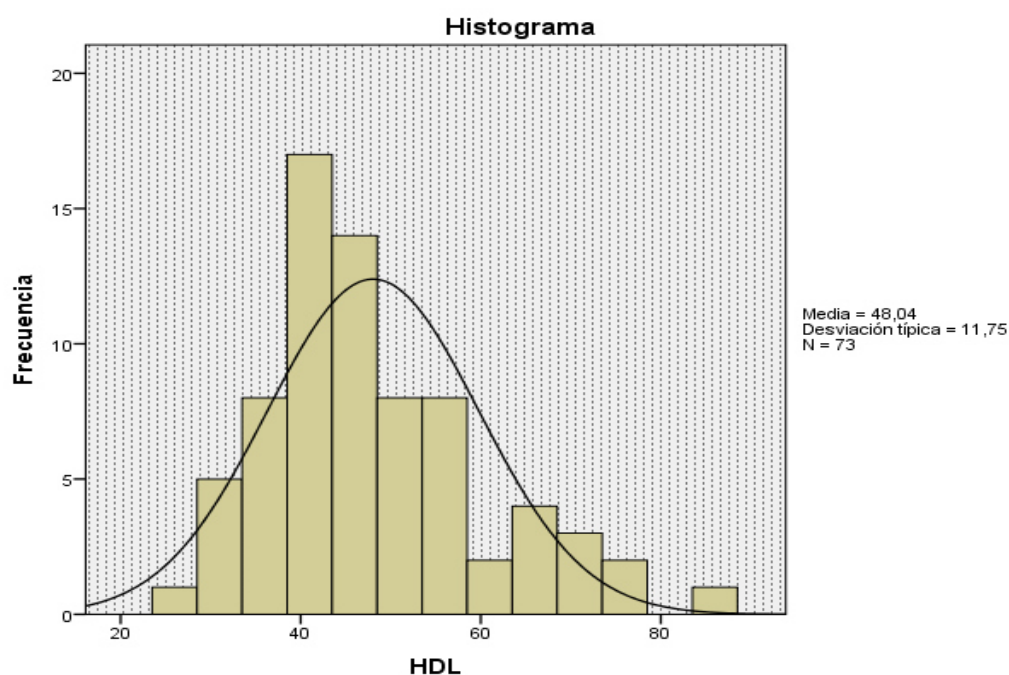


Figura 45. Histograma que muestra los niveles séricos de colesterol HDL.

Las cifras de TG obtenidas en la analítica sanguínea realizada a los pacientes con HTG primaria grave de este estudio e independientemente del tratamiento de fondo abarcan desde los 78 mg/dl (mínimo) hasta los 2995 mg/dl (máximo) con una mediana de 232 mg/dl.

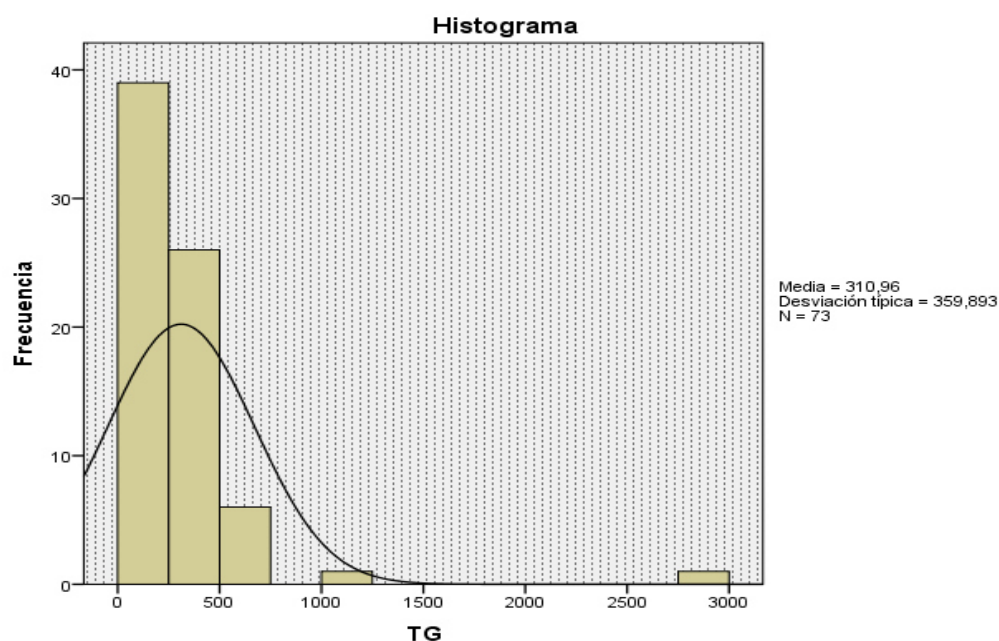


Figura 46. Histograma que muestra los niveles séricos de TG.

Las cifras de TG máximos históricos de cada sujetos incluido en cualquier momento del tiempo e independientemente del tratamiento de fondo abarcan lo 500 mg/dl (mínimo) hasta los 2995 mg/dl (máximo) con una mediana de 657 mg/dl.

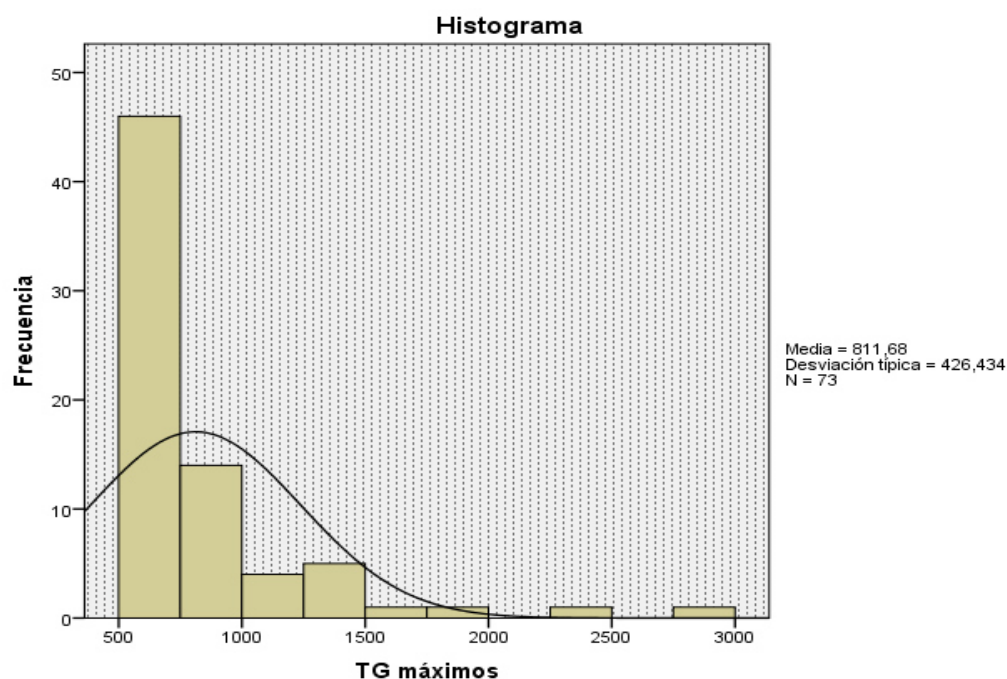


Figura 47. Histograma que muestra los niveles séricos máximos históricos de TG.

Las cifras de TSH de cada sujeto incluido independientemente del tratamiento de fondo abarcan desde los 0,5 mg/dl (mínimo) hasta los 4,33 mg/dl (máximo) con una media de 1,97 mg/dl.

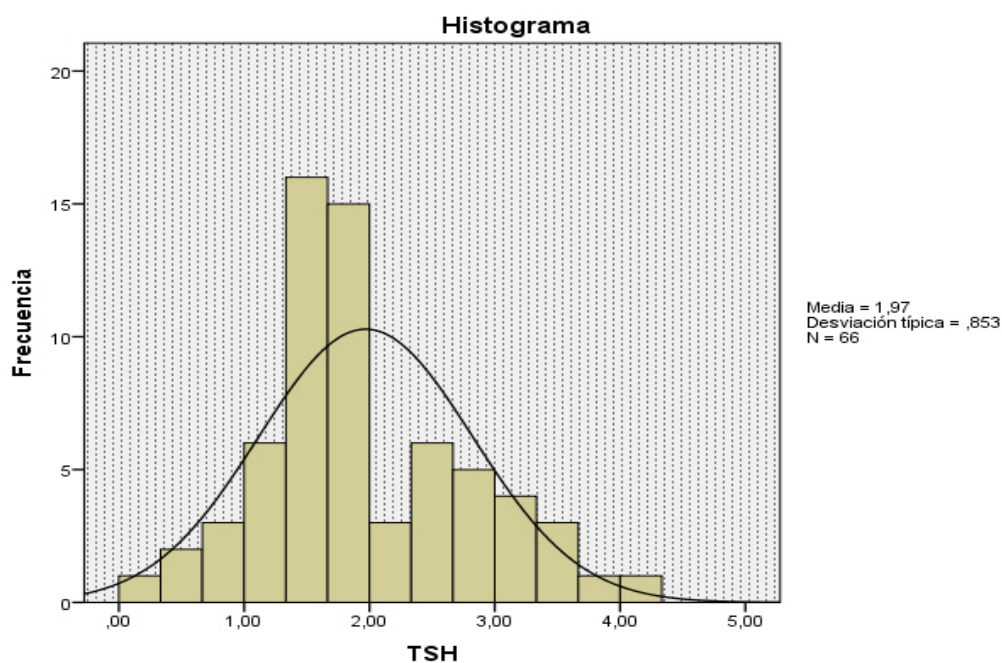


Figura 48. Histograma que muestra los niveles de TSH

Las cifras de GGT de cada individuo incluido independientemente del tratamiento de fondo abarcan desde los 14 mg/dl (mínimo) hasta los 131 mg/dl(máximo) con una mediana de 33 mg/dl.

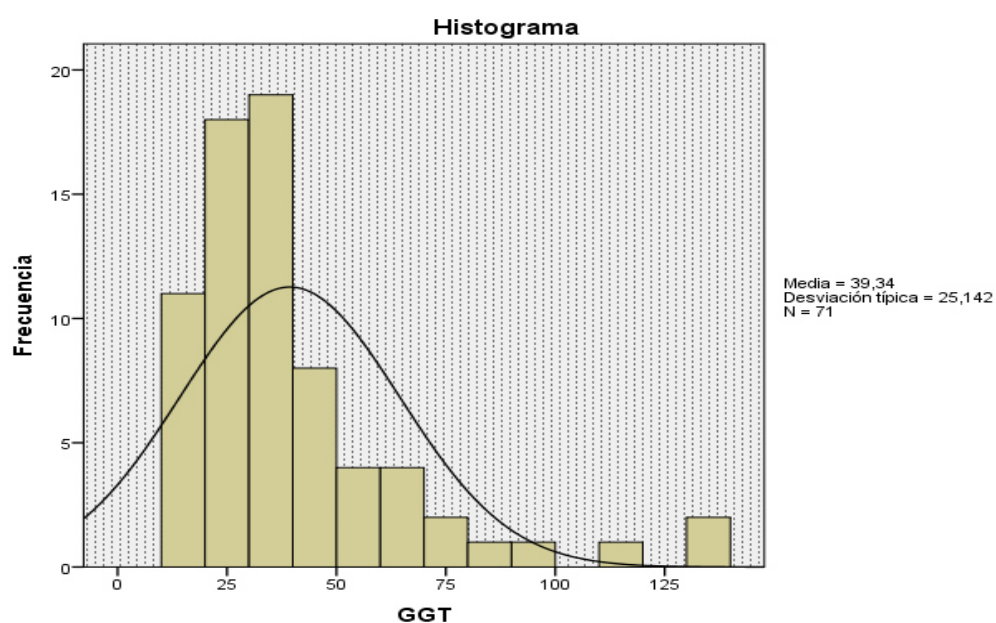


Figura 49. Histograma que muestra los niveles séricos de GGT.

Los niveles de GOT del estudio en la analítica obtenida para la realización del mismo e independientemente del tratamiento de fondo. Las cifras abarcan desde los 10 mg/dl (mínimo) hasta los 50 mg/dl (máximo) con una media de 24,96 mg/dl.

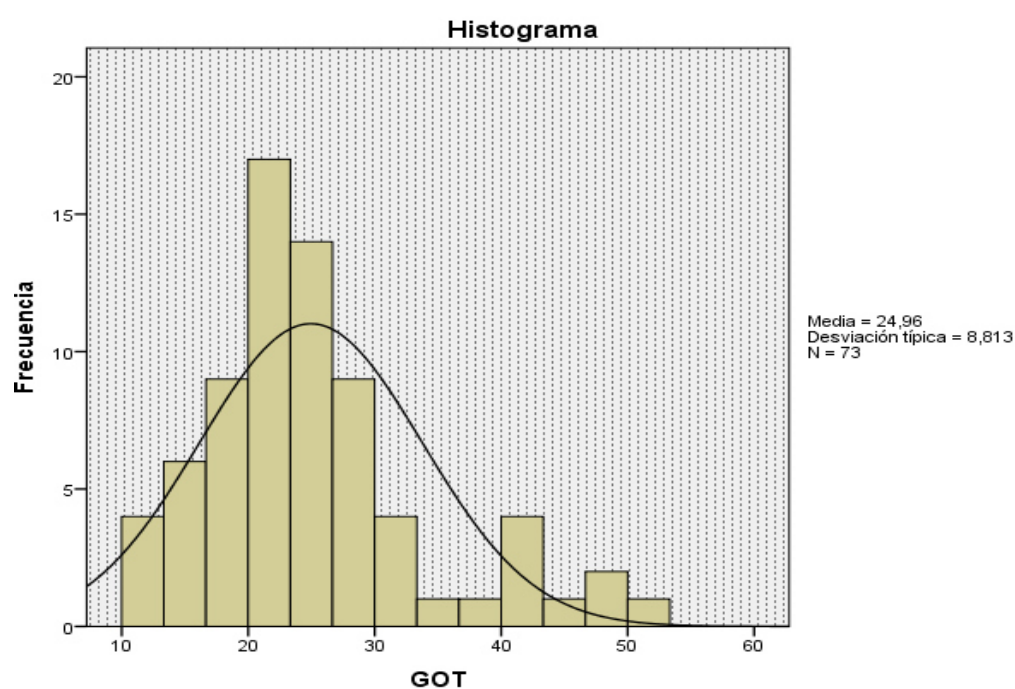


Figura 50. Histograma que muestra los niveles séricos de GOT.

Los niveles de GPT del estudio en la analítica obtenida para la realización del mismo e independientemente del tratamiento de fondo. Las cifras abarcan desde los 8mg/dl (mínimo) hasta los 132 mg/dl (máximo) con una media de 28,66 mg/dl.

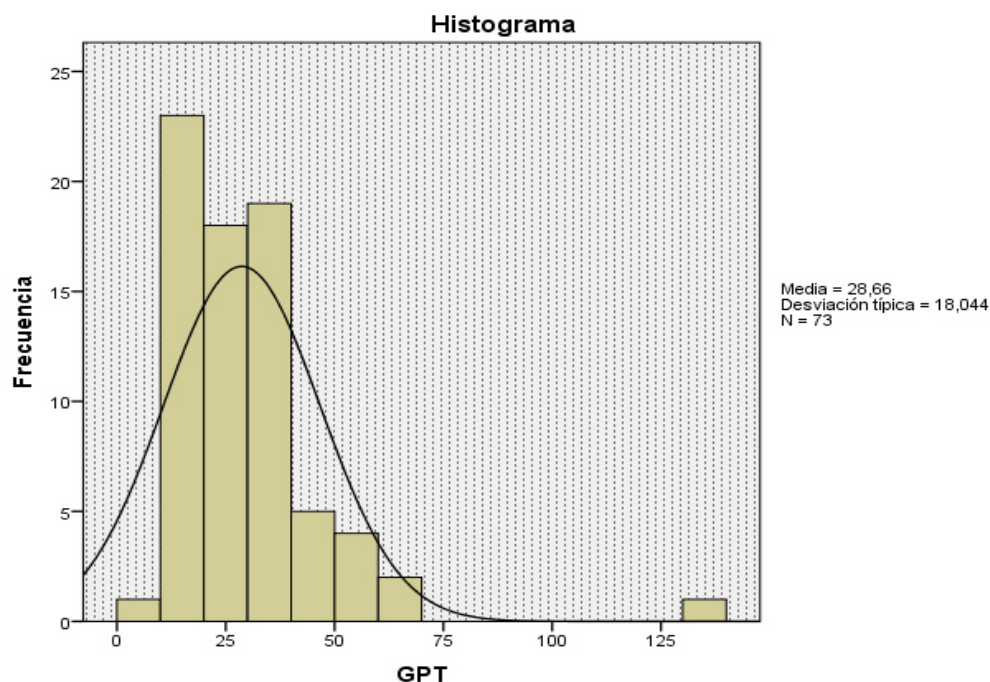


Figura 51. Histograma que muestra los niveles de GPT.

Las concentraciones séricas de glucosa de los pacientes analizados independientemente del tratamiento de fondo abarcan desde los 71 mg/dl (mínimo) hasta los 203 mg/dl (máximo) con una mediana de 103 mg/dl.

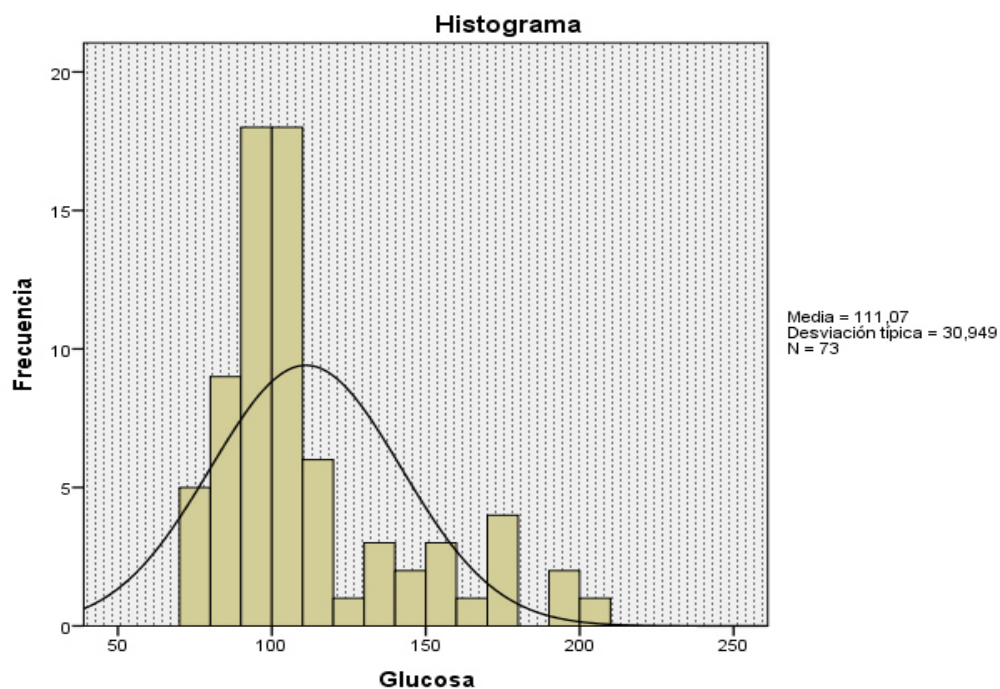


Figura 52. Histograma que muestra los niveles séricos de glucosa.

Las cifra de Hemoglobina glicosilada de la población analizadas abarcan desde el 4,7% (mínimo) hasta el 8,8% (máximo) con una media de 5,84%.

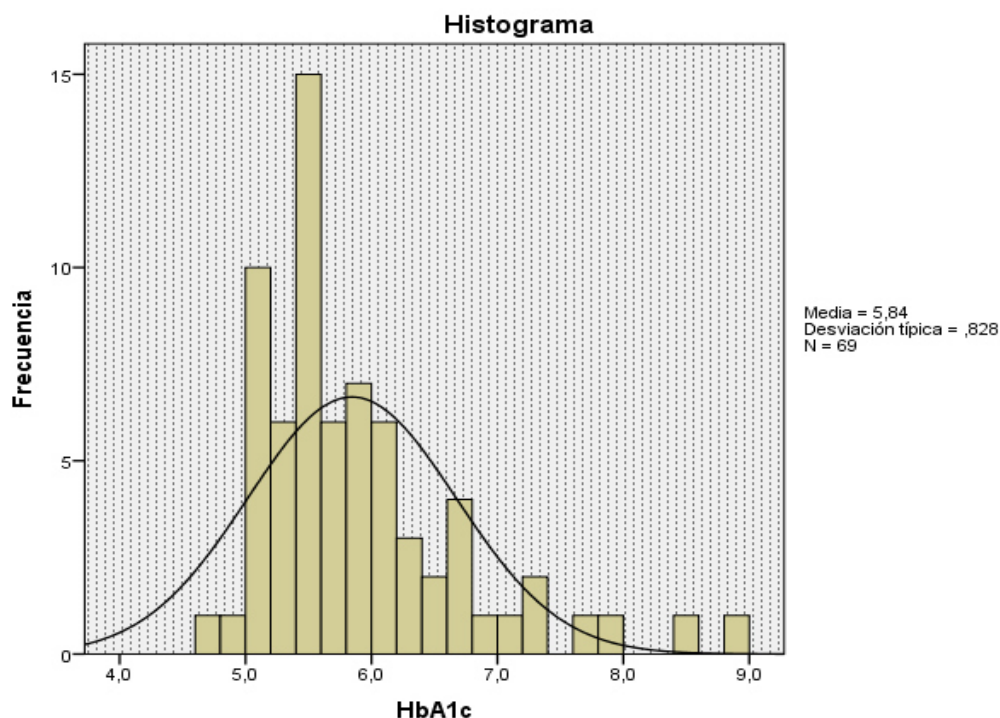


Figura 53. Histograma que muestra los niveles séricos de Hemoglobina glicosilada.

4.3 Mutaciones encontradas:

Tras el análisis bioinformático mediante Polyphen-2, SIFT y Mutationt@ster, se encontraron 41 variantes en 34 (46,57%) de los pacientes estudiados con cifras de TG >500 mg/dl y de ellas 9 se correspondían con mutaciones severas involucradas en la patogénesis de la HTG (12,32%). Merece la pena recalcar a su vez el hallazgo de 2 mutaciones no descritas con anterioridad.

Gen	Localización	Variante	N (%)	Tipo variante
<i>LPL</i>	Promotor	c.-281 T>G	1 (1,37%)	Rara
	Intrón 6	c.1488+1 G>A	2 (2,74%)	Nueva
<i>LMFI</i>	Exón 2	p.Leu85Leu	7 (9,58 %)	Polimorfismo
	Exón 8	p.Arg364Gln	3 (4,10%)	Rara
	Exón 11	p.Pro562Arg	1 (1,37%)	Rara
<i>APOA5</i>	Exón 4	p.Arg97*	1 (1,37%)	Rara
		p.Leu173Pro	1 (1,37%)	Nueva
		p.Ser19Ttp	25 (34,2%)	Polimorfismo

Tabla 29. Variantes genéticas obtenidas en este trabajo descritas como patogénicas.

Tras analizar el gen de *APOA5* en los 73 sujetos con HTG grave primaria se encontraron 12 variantes genéticas de las que 3 resultaron dañinas tras el análisis bioinformático realizado mediante Polyphen-2, SIFT y Mutationt@ster. 2 de las 3 variantes fueron definidas como mutaciones patogénicas (p.Arg97* y p.Leu173Pro) apareciendo cada una de ellas en sendos individuos con HTG estudiados mientras que otra de ellas se trataba de un polimorfismo (p.Ser19Trp) presente en 25. Así pues, el 36,98% de los pacientes estudiados presentaban alguna variante patogénica en *APOA5*.

Gen	Variante	Frecuencia en nuestra población HTG	Frecuencia en la población 1000 Genomas	p	Análisis bioinformático
<i>APOA5</i>	C.-3 A>G rs651821	0,185	0,080	<0,001	Benigna
	p.Ser19Trp rs3135506	0,185	0,057	<0,001	Dañina
	p.Ile44Ile rs12287066	0,178	0,056	<0,001	Benigna
	c.162-43A>G rs2072560	0,134	0,080	0,040	Benigna
	p.Val153Met rs3135507	0,048	0,038	0,583	Benigna
	c.*31C>T rs619054	0,150	0,124	0,392	Benigna
	c.*76C>T rs34089864	0,034	0,026	0,595	Benigna
	c.*158C>T rs60220612	0,143	0,091	0,059	Benigna
	c.*288_*289dupAG rs148759216	0,034	0,029	0,734	Benigna
	c.*394T>C rs33984246	0,034	0,029	0,734	Benigna
	p.Arg97* rs201079485	0,014	-		Dañina
	p.Leu173Pro	0,014	-		Dañina

Tabla 30. Variantes genéticas encontradas en *APOA5*.

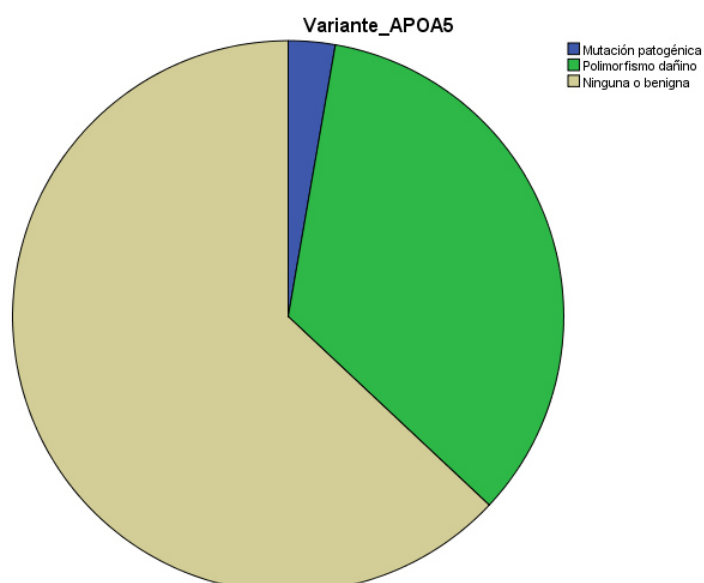


Figura 54. Diagrama de sectores de las distintas variantes encontradas en *APOA5*.

Tras analizar el gen de *LMF1* en los 73 sujetos con HTG grave primaria se encontraron 11 variantes genéticas de las que 3 resultaron dañinas tras el análisis bioinformático realizado mediante Polyphen-2, SIFT y Mutationt@ster. 2 de las 3 variantes fueron definidas como mutaciones patogénicas apareciendo una de ellas (p.Pro562Arg) en un paciente analizado mientras que la otra (p.Arg364Gln) apareció en 3 de los sujetos con HTG grave primaria estudiados. La otra variante patogénica se trataba de un polimorfismo (p.Leu85Leu) que estuvo presente en 7 individuos. Así pues, el 15,06% de los pacientes estudiados presentaban alguna variante patogénica en *LMF1*.

Gen	Variante	Frecuencia en nuestra población HTG	Frecuencia en la población 1000 Genomas	P	Análisis bioinformático ²
<i>LMF1</i>	c.194-28T>C rs3751666	0,329	0,385	0,179	Benigna
	p. Leu69Leu rs201960545	0,007	0,001	0,017	Benigna
	p. Leu85Leu rs12448005	0,049	0,065	0,465	Dañina
	p. Thr102Thr rs3751667	0,264	0,206	0,119	Benigna
	p. Thr180Thr rs2277892	0,139	0,096	0,123	Benigna
	p. Gly181Gly rs2277893	0,208	0,177	0,368	Benigna
	c.288+298C>T rs2076454	0,007	0,394	<0,001	Benigna
	p. Arg354Trp rs143076454	0,021	0,025	0,798	Benigna
	p. Arg364Gln rs35168378	0,021	0,033	0,469	Dañina
	c.1232+54C>G rs13329717	0,021	0,045	0,200	Benigna
	p. Pro562Arg rs4984948	0,007	0,008	0,945	Dañina

Tabla 31. Variantes genéticas encontradas en *LMF1*.

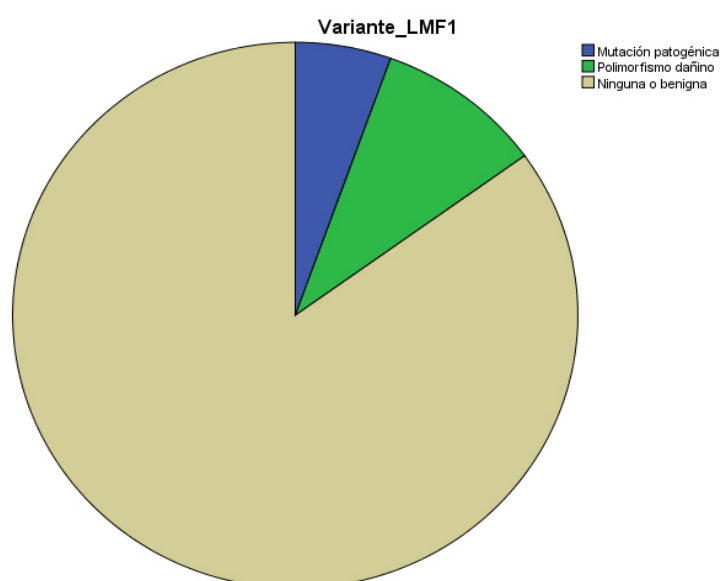


Figura 55. Diagrama de sectores de las distintas variantes encontradas en *LMF1*.

Tras analizar el gen de *LPL* en los 73 sujetos con HTG grave primaria se encontraron 8 variantes genéticas de las que 2 resultaron dañinas tras el análisis bioninformático realizado mediante Polyphen-2, SIFT y Mutationt@ster. Ambas variantes fueron etiquetadas como mutaciones. p.Arg364Gln aparecía en un sujeto mientras que c.1488+1 G>A, nunca antes descrita, aparecía en 2 de las personas estudiadas. Así pues, el 4,1% de los pacientes estudiados presentaban alguna variante patogénica en *LPL*.

Gen	Variante	Frecuencia en nuestra población HTG	Frecuencia en la población 1000 Genomas	p	Análisis bioninformático [†]
<i>LPL</i>	p.Asp36Asn rs1801177	0,055	0,013	0,001	Benigna
	c.-281T>G rs1800590	0,062	0,013	0,0002	Dañina
	p.Glu145Glu rs248	0,041	0,063	0,299	Benigna
	p.Val135Val rs1121923	0,021	0,041	0,236	Benigna
	p.Asn318Ser rs268	0,027	0,016	0,331	Benigna
	p.Thr388Thr rs316	0,082	0,120	0,187	Benigna
	p.Ser474* rs328	0,111	0,123	0,696	Benigna
	c.1488+1 G>A	0,0274	-	-	Dañina

Tabla 32. Variantes genéticas encontradas en *LPL* en el presente trabajo. El análisis bioninformático se llevo a cabo mediante Polyphen-2, SIFT y Mutationt@ster.

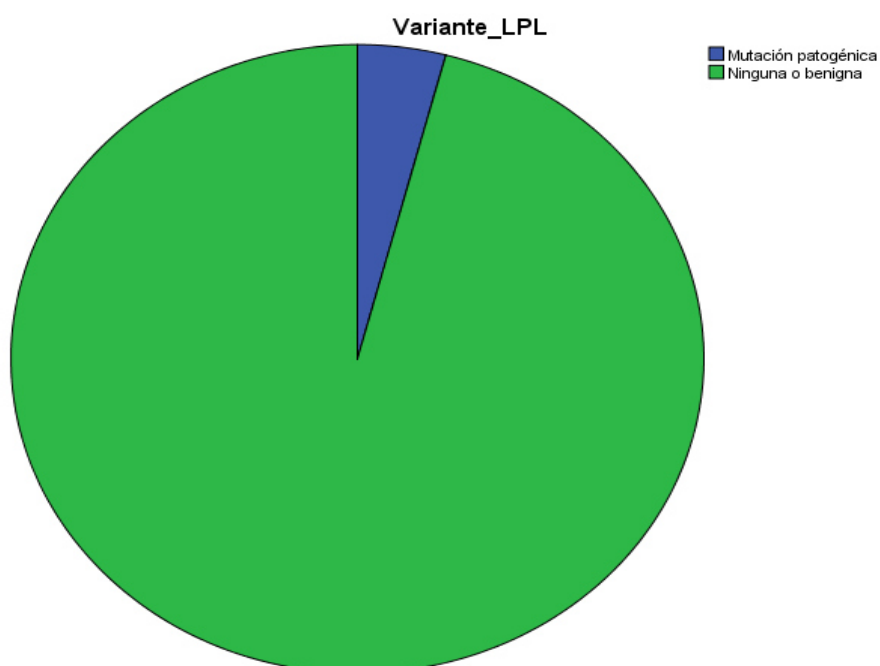


Figura 56. Diagrama de sectores de las distintas variantes encontradas en *LPL*.

Tanto la edad como las cifras de colesterol total, colesterol no HDL, de TSH, GOT, GPT, Hb1Ac así como el peso y perímetro de cintura son mayores en los pacientes sin mutación patogénica detectada. En cambio, las concentraciones de HDL y la talla fueron mayores en aquellos que en los que si se encontró alguna mutación.

Estadísticos de grupo

	Mutación patogénica	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	No	65	56,71	11,531	1,430
	Sí	8	54,00	16,336	5,776
CT	No	65	217,40	49,790	6,176
	Sí	8	209,13	46,351	16,388
no_HDL	No	65	169,37	46,235	5,735
	Sí	8	161,00	52,688	18,628
HDL	No	65	48,03	11,769	1,460
	Sí	8	48,13	12,403	4,385
TSH	No	58	1,9788	,88864	,11668
	Sí	8	1,9025	,57091	,20185
GOT	No	65	24,99	9,759	1,210
	Sí	8	24,50	8,000	2,828
GPT	No	65	28,85	18,783	2,330
	Sí	8	27,13	10,973	3,880
HbA1c	No	61	5,879	,7815	,1001
	Sí	8	5,587	1,1557	,4086
Talla	No	65	168,00	8,329	1,033
	Sí	8	168,88	8,871	3,136
Peso	No	65	77,988	10,8927	1,3511
	Sí	8	75,938	12,0607	4,2641
Perímetro de cintura	No	65	100,35	7,688	,954
	Sí	8	96,00	6,211	2,196

Tabla 33. Contraste de medias entre las diferentes variables cuantitativas que siguen la distribución normal y la existencia o no de mutaciones patogénicas.

Tras aplicar la prueba de Levene de igualdad de varianzas y ajustar la significación estadística según su resultado no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre personas con mutación patogénica detecta y sin ella en la edad, talla, peso, perímetro de cintura ni en las concentraciones de colesterol total, colesterol no HDL, HDL, TSH, GOT, GPT y Hb1Ac.

Prueba de muestras independientes

	Prueba T para la igualdad de medias						
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Inferior	Superior
Edad	,597	71	,552	2,706	4,530	-6,326	11,738
CT	,447	71	,657	8,275	18,532	-28,677	45,227
no_HDL	,476	71	,635	8,369	17,577	-26,677	43,416
HDL	-,021	71	,983	-,094	4,433	-8,934	8,746
TSH	,235	64	,815	,07629	,32421	-,57139	,72397
GOT	,136	71	,892	,489	3,597	-6,683	7,661
GPT	,253	71	,801	1,721	6,805	-11,848	15,290
HbA1c	,935	67	,353	,2912	,3115	-,3306	,9130
Talla	-,279	71	,781	-,875	3,141	-7,139	5,389
Peso	,497	71	,621	2,0502	4,1265	-6,1777	10,2781
Perímetro de cintura	1,538	71	,128	4,354	2,831	-1,291	9,998

Tabla 34. Contraste de medias entre las diferentes variables cuantitativas que siguen la distribución normal y la existencia o no de mutaciones.

Se observa que el p25-75 es mayor en sujetos sin mutación en las cifras de TG (p50 de 232 mg/dl vs 21,5 mg/dl), de TG máximos (p50 de 665 mg/dl vs 609,5 mg/dl, de GGT (p50 de 33 mg/dl vs 28 mg/dl), de glucosa (p50 de 104 mg/dl vs 90 mg/dl) y de IMC (p50 de 28,36 kg/m² vs 25,595 kg/m²). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Estadísticos

Mutación patogénica			TG	TG_max	GGT	Glucosa	IMC
No	N	Válidos	65	65	63	65	65
		Perdidos	0	0	2	0	0
	Mediana		232,00	665,00	33,00	104,00	28,3600
	Varianza		142829,723	180060,360	681,221	893,328	4,785
	Percentiles	25	149,50	574,50	23,00	91,00	25,8400
		50	232,00	665,00	33,00	104,00	28,3600
		75	337,00	836,00	48,00	120,50	29,7500
Sí	N	Válidos	8	8	8	8	8
		Perdidos	0	0	0	0	0
	Mediana		211,50	609,50	28,00	90,00	26,5950
	Varianza		24626,125	221528,696	175,429	1590,286	4,563
	Percentiles	25	162,50	522,00	18,50	80,00	24,3250
		50	211,50	609,50	28,00	90,00	26,5950
		75	426,50	1290,50	44,50	104,50	28,3975

Tabla 35. Comparación de percentiles en función de la presencia o no de mutaciones patológicas en los genes analizados en las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal.

Estadísticos de contraste

	TG	TG_max	GGT	Glucosa	IMC
U de Mann-Whitney	257,000	238,000	193,000	167,500	185,000
W de Wilcoxon	2402,000	274,000	229,000	203,500	221,000
Z	-,053	-,389	-1,073	-1,634	-1,325
Sig. asintót. (bilateral)	,958	,698	,283	,102	,185

Tabla 36. Estadísticos de contraste entre las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal en función de la presencia o no de mutaciones patológicas en los genes analizados.

La comparación entre sujetos con y sin mutación y su distribución según sexos pone de manifiesto en ambos grupos predominan los sujetos sin mutación hallada en los genes analizados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Sexo		Total
			Hombre	Mujer	
Mutación_patogénica	No	Recuento	52	13	65
		% dentro de Mutación_patogénica	80,0%	20,0%	100,0%
		% dentro de Sexo	89,7%	86,7%	89,0%
	Sí	Recuento	6	2	8
		% dentro de Mutación_patogénica	75,0%	25,0%	100,0%
		% dentro de Sexo	10,3%	13,3%	11,0%
	Total	Recuento	58	15	73
		% dentro de Mutación_patogénica	79,5%	20,5%	100,0%
		% dentro de Sexo	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 37. Relación entre la presencia o no de mutaciones patogénicas en los genes analizados y sexo.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,109	1	,741		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,105	1	,746		
Estadístico exacto de Fisher				,664	,522
Asociación lineal por lineal	,108	1	,743		
N de casos válidos	73				

Tabla 38. Prueba de Chi cuadrado para la comparación entre sexos según la presencia o no de mutaciones patogénicas detectadas en los genes analizados.

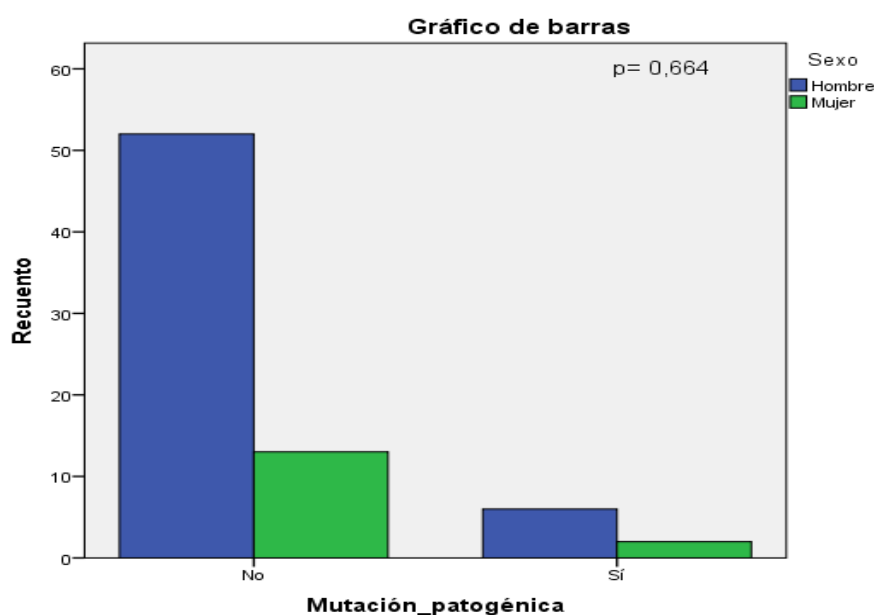


Figura 57. Distribución de sexos según existencia o no de mutaciones patogénicas.

La comparación entre sujetos con y sin mutación y su distribución según los distintos fenotipos de dislipemia pone de manifiesto en ambos grupos el fenotipo predominante es el tipo IV. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Fenotipo			Total
			IV	V	II b	
Mutación_patogénica	No	Recuento	40	9	16	65
		% dentro de Mutación_patogénica	61,5%	13,8%	24,6%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	90,9%	81,8%	88,9%	89,0%
	Sí	Recuento	4	2	2	8
		% dentro de Mutación_patogénica	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	9,1%	18,2%	11,1%	11,0%
Total		Recuento	44	11	18	73
		% dentro de Mutación_patogénica	60,3%	15,1%	24,7%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 39. Relación entre la presencia o no de mutaciones patogénicas en los genes analizados y los distintos fenotipos de dislipemia. En ambos grupos predomina el fenotipo IV.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,109	1	,741		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,105	1	,746		
Estadístico exacto de Fisher				,664	,522
Asociación lineal por lineal	,108	1	,743		
N de casos válidos	73				

Tabla 40. Prueba de Chi cuadrado para la comparación entre los distintos fenotipos de dislipemia según la presencia o no de mutaciones patogénicas detectadas en los genes analizados.

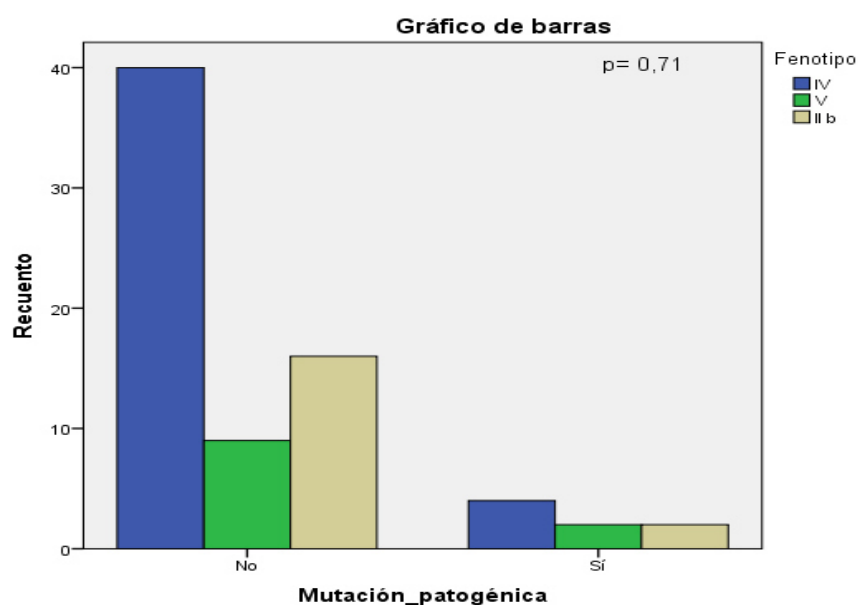


Figura 58. Distribución de sexos según existencia o no de mutaciones patogénicas.

La comparación entre sujetos con y sin mutación y su distribución según los distintos genotipos de APOE revela que en aquellos pacientes con mutación patológica detectada predominan los genotipos heterocigotos para E3 (E2/3 y E3/4 con un 37,5% cada uno) mientras que en aquellos sin mutación predominan los homocigotos para E3 (61,5%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas

Tabla de contingencia

			Genotipo_ApoE					Total
			E2/3	E3/3	E3/4	E4/4	E2/4	
Mutación_patogénica	No	Recuento	11	40	9	1	4	65
		% dentro de Mutación_patogénica	16,9%	61,5%	13,8%	1,5%	6,2%	100,0%
		% dentro de Genotipo_ApoE	78,6%	95,2%	75,0%	100,0%	100,0%	89,0%
	Sí	Recuento	3	2	3	0	0	8
		% dentro de Mutación_patogénica	37,5%	25,0%	37,5%	0,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Genotipo_ApoE	21,4%	4,8%	25,0%	0,0%	0,0%	11,0%
Total	Recuento	14	42	12	1	4	73	
	% dentro de Mutación_patogénica	19,2%	57,5%	16,4%	1,4%	5,5%	100,0%	
	% dentro de Genotipo_ApoE	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 41. Relación entre la presencia o no de mutaciones patológicas en los genes analizados y los distintos genotipos de APOE.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,265	4	,180
Razón de verosimilitudes	6,340	4	,175
Asociación lineal por lineal	,273	1	,601
N de casos válidos	73		

Tabla 42. Prueba de Chi cuadrado para la comparación entre los distintos genotipos de APOE según la presencia o no de mutaciones patológicas detectadas en los genes analizados.

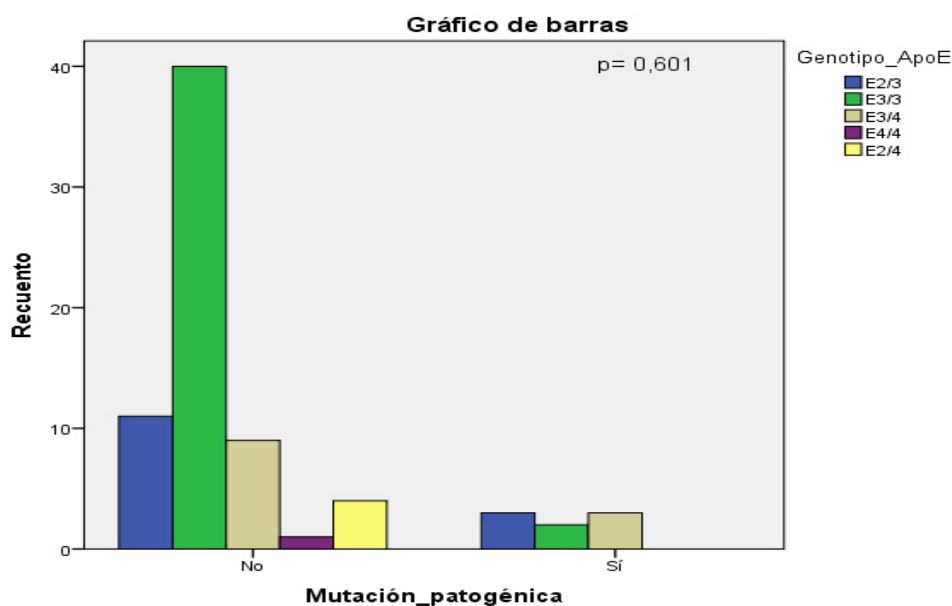


Figura 59. Distribución según la presencia o no de mutaciones y los distintos genotipos de APOE.

La comparación entre sujetos con y sin mutación y el antecedente persona de enfermedad cardiovascular previa muestra que en ambos grupos predomina la ausencia de enfermedad cardiovascular previa; si bien es cierto que en aquéllos con mutación patológica encontrada la frecuencia de ésta es mayor (25% vs 13,8%). No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			ECV		Total
			NO ECV	SI ECV	
Mutación_patogénica	No	Recuento	56	9	65
		% dentro de Mutación_patogénica	86,2%	13,8%	100,0%
		% dentro de ECV	90,3%	81,8%	89,0%
	Sí	Recuento	6	2	8
		% dentro de Mutación_patogénica	75,0%	25,0%	100,0%
		% dentro de ECV	9,7%	18,2%	11,0%
Total		Recuento	62	11	73
		% dentro de Mutación_patogénica	84,9%	15,1%	100,0%
		% dentro de ECV	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 43. Relación entre la presencia o no de mutaciones patológicas en los genes analizados y el antecedente personal de enfermedad cardiovascular previa.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,692	1	,405		
Corrección por continuidad	,095	1	,758		
Razón de verosimilitudes	,610	1	,435		
Estadístico exacto de Fisher				,598	,346
Asociación lineal por lineal	,683	1	,409		
N de casos válidos	73				

Tabla 44. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de la existencia o no de enfermedad cardiovascular previa según la presencia o no de mutaciones patológicas detectadas en los genes analizados.

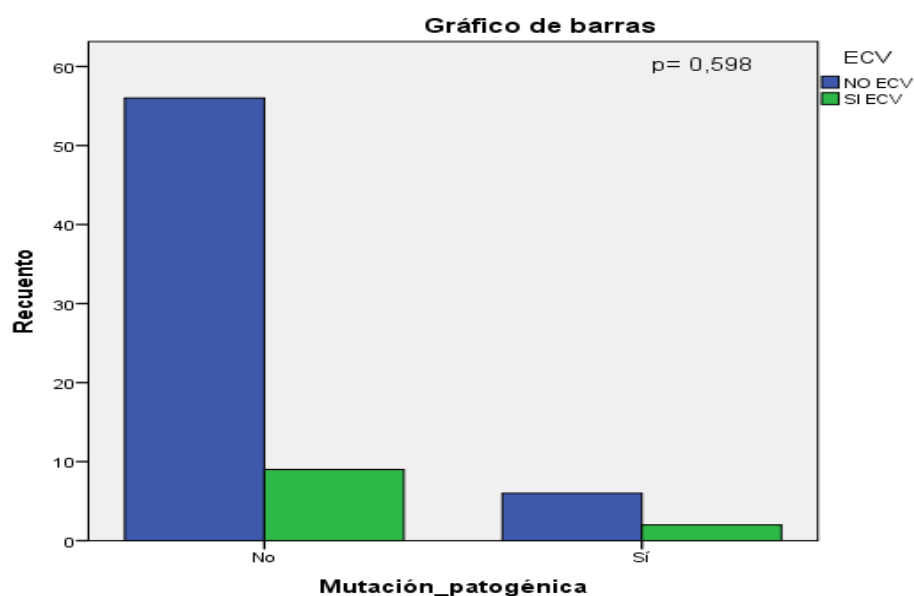


Figura 60. Distribución según la presencia o no de mutaciones y el antecedente personal de ECV.

La comparación entre sujetos con y sin mutación y el hábito tabáquico pone de manifiesto el predominio de sujetos no fumadores en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			TAB			Total
			No fumador	Fumador	Ex fumador	
Mutación_patogénica	No	Recuento	39	25	1	65
		% dentro de Mutación_patogénica	60,0%	38,5%	1,5%	100,0%
		% dentro de TAB	86,7%	92,6%	100,0%	89,0%
	Sí	Recuento	6	2	0	8
		% dentro de Mutación_patogénica	75,0%	25,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de TAB	13,3%	7,4%	0,0%	11,0%
	Total	Recuento	45	27	1	73
		% dentro de Mutación_patogénica	61,6%	37,0%	1,4%	100,0%
		% dentro de TAB	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 45. Relación entre la presencia o no de mutaciones patogénicas en los genes analizados y el hábito tabáquico.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,732	2	,693
Razón de verosimilitudes	,866	2	,649
Asociación lineal por lineal	,720	1	,396
N de casos válidos	73		

Tabla 46. Prueba de Chi cuadrado para la comparación del hábito tabáquico según la presencia o no de mutaciones patogénicas detectadas en los genes analizados.

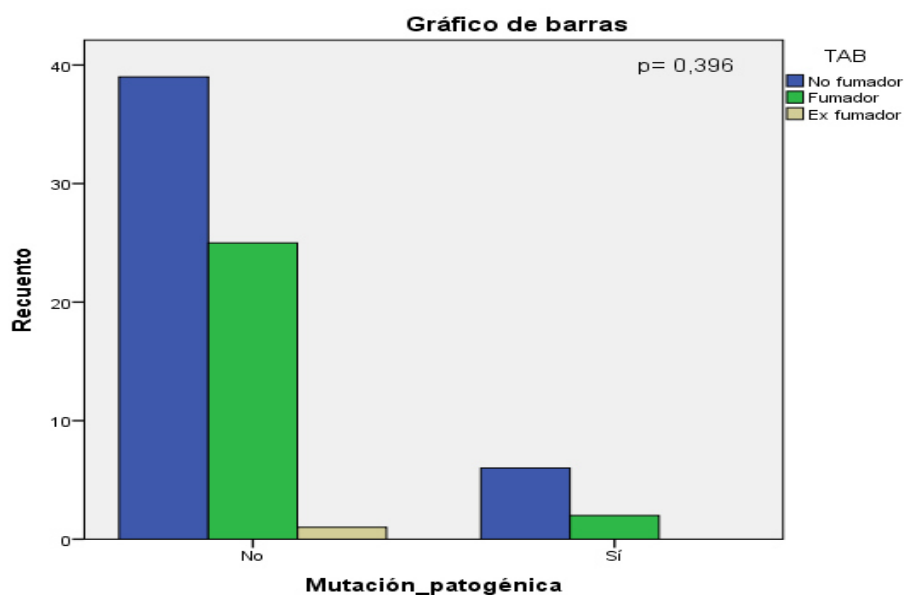


Figura 61. Distribución según la presencia o no de mutaciones y el consumo de tabaco.

Sólo hubo un sujeto con antecedente personal de pancreatitis en el que no se detectó mutación patogénica en ninguno de los genes candidatos analizados. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Pancreatitis		Total
			No antec pancreatitis	Si antec pancreatitis	
Mutación_patogénica	No	Recuento	64	1	65
		% dentro de Mutación_patogénica	98,5%	1,5%	100,0%
		% dentro de Pancreatitis	88,9%	100,0%	89,0%
	Si	Recuento	8	0	8
		% dentro de Mutación_patogénica	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Pancreatitis	11,1%	0,0%	11,0%
Total		Recuento	72	1	73
		% dentro de Mutación_patogénica	98,6%	1,4%	100,0%
		% dentro de Pancreatitis	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 47. Relación entre la presencia o no de mutaciones patogénicas en los genes analizados y el antecedente personal de pancreatitis.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,125	1	,724		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,234	1	,629		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,890
Asociación lineal por lineal	,123	1	,726		
N de casos válidos	73				

Tabla 48. Prueba de Chi cuadrado para la comparación del antecedente de pancreatitis según la presencia o no de mutaciones patogénicas detectadas en los genes analizados.

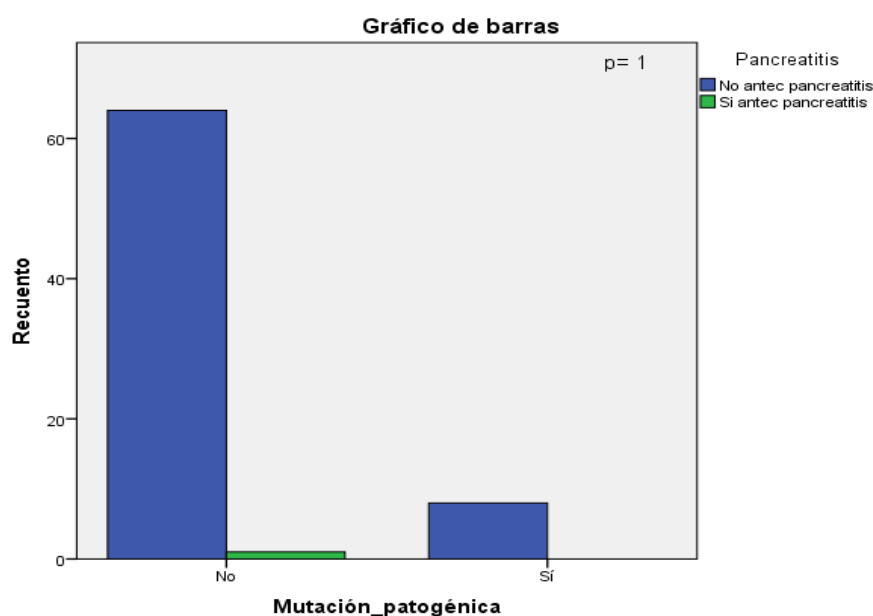


Figura 62. Distribución según la presencia o no de mutaciones y el antecedente de pancreatitis.

La comparación entre sujetos con y sin mutación y la presencia o no de DM diagnosticada revela el predominio de no diabéticos en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			DM		Total
			NO	SI	
Mutación_patogénica	No	Recuento	48	17	65
		% dentro de Mutación_patogénica	73,8%	26,2%	100,0%
		% dentro de DM	87,3%	94,4%	89,0%
	Sí	Recuento	7	1	8
		% dentro de Mutación_patogénica	87,5%	12,5%	100,0%
		% dentro de DM	12,7%	5,6%	11,0%
Total	Recuento		55	18	73
	% dentro de Mutación_patogénica		75,3%	24,7%	100,0%
	% dentro de DM		100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 49. Relación entre la presencia o no de mutaciones patogénicas en los genes analizados y la existencia o no de DM.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,715	1	,398		
Corrección por continuidad	,169	1	,681		
Razón de verosimilitudes	,813	1	,367		
Estadístico exacto de Fisher				,670	,362
Asociación lineal por lineal	,705	1	,401		
N de casos válidos	73				

Tabla 50. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de DM según la presencia o no de mutaciones patogénicas detectadas en los genes analizados.

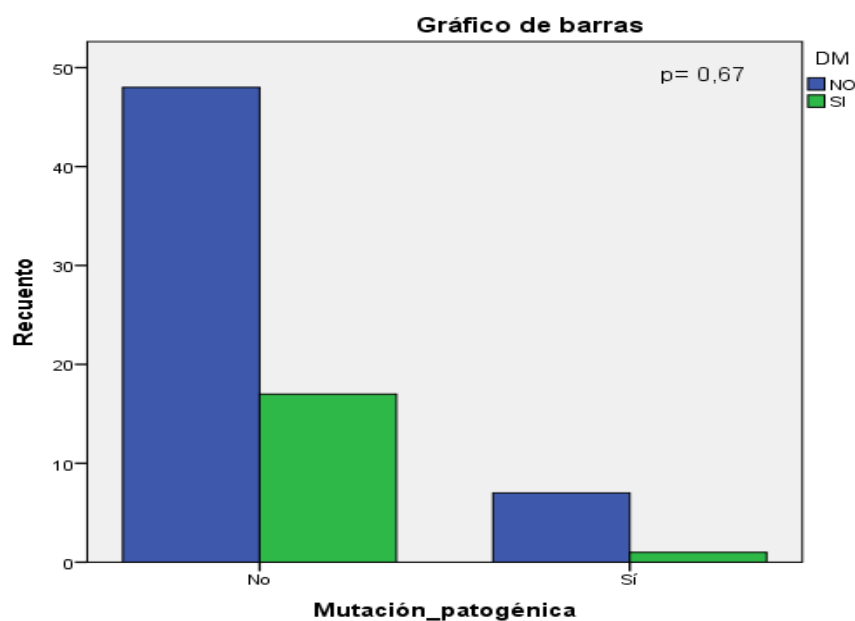


Figura 63. Distribución según la presencia o no de mutaciones y la existencia de DM.

La comparación entre sujetos con y sin mutación y la presencia o no de HTA diagnosticada revela el predominio de no diabéticos en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			HTA		Total
			NO HTA	SI HTA	
Mutación_patogénica	No	Recuento	35	30	65
		% dentro de Mutación_patogénica	53,8%	46,2%	100,0%
		% dentro de HTA	83,3%	96,8%	89,0%
	Sí	Recuento	7	1	8
		% dentro de Mutación_patogénica	87,5%	12,5%	100,0%
		% dentro de HTA	16,7%	3,2%	11,0%
Total	Recuento	42	31	73	
	% dentro de Mutación_patogénica	57,5%	42,5%	100,0%	
	% dentro de HTA	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 51. Relación entre la presencia o no de mutaciones patogénicas en los genes analizados y la presencia o no de HTA.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,302	1	,069		
Corrección por continuidad	2,068	1	,150		
Razón de verosimilitudes	3,783	1	,052		
Estadístico exacto de Fisher				,127	,071
Asociación lineal por lineal	3,257	1	,071		
N de casos válidos	73				

Tabla 52. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de HTA según la presencia o no de mutaciones patogénicas detectadas en los genes analizados.

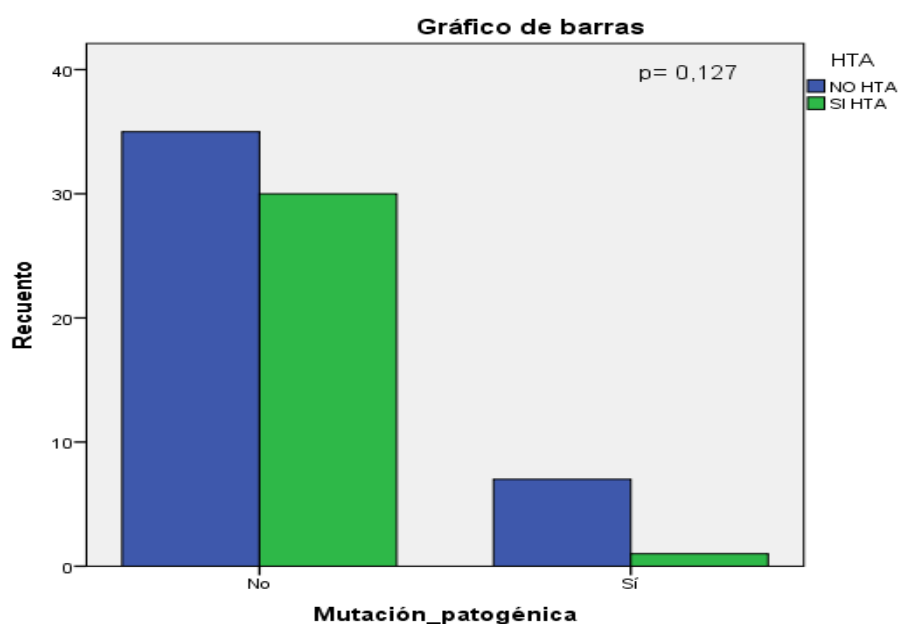


Figura 64. Distribución según la presencia o no de mutaciones y la existencia de HTA.

La comparación entre sujetos con y sin mutación y la presencia o no de sobrepeso pone de manifiesto el predominio de sujetos con un IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Sobrepeso		Total
			NO	SI	
Mutación_patogénica	No	Recuento	17	48	65
		% dentro de Mutación_patogénica	26,2%	73,8%	100,0%
		% dentro de Sobrepeso	94,4%	87,3%	89,0%
	Sí	Recuento	1	7	8
		% dentro de Mutación_patogénica	12,5%	87,5%	100,0%
		% dentro de Sobrepeso	5,6%	12,7%	11,0%
Total	Recuento	18	55	73	
	% dentro de Mutación_patogénica	24,7%	75,3%	100,0%	
	% dentro de Sobrepeso	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 53. Relación entre la presencia o no de mutaciones patogénicas en los genes analizados y la presencia o no de HTA.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,715	1	,398		
Corrección por continuidad	,169	1	,681		
Razón de verosimilitudes	,813	1	,367		
Estadístico exacto de Fisher				,670	,362
Asociación lineal por lineal	,705	1	,401		
N de casos válidos	73				

Tabla 54. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de sobrepeso según la presencia o no de mutaciones patogénicas detectadas en los genes analizados.

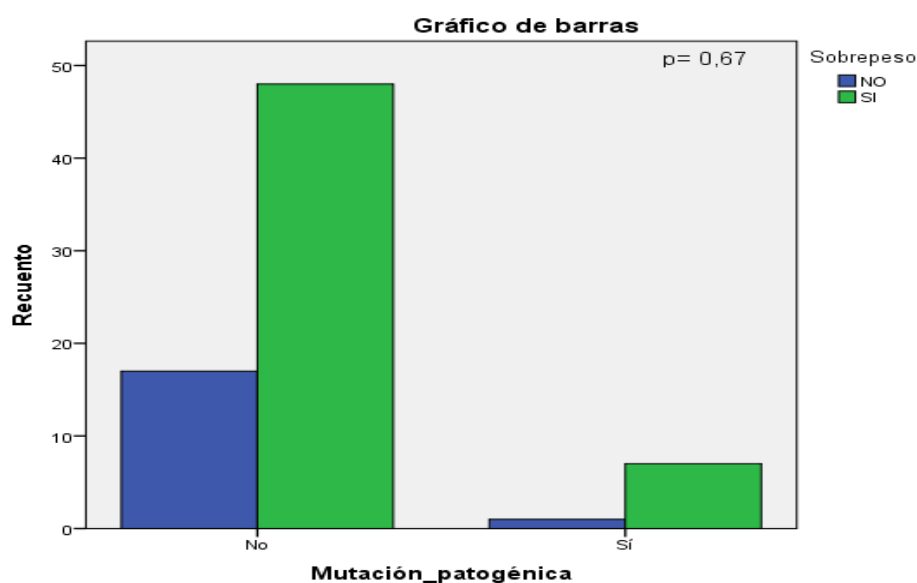


Figura 65. Distribución según la presencia o no de mutaciones y la existencia de sobrepeso.

La comparación entre sujetos con y sin mutación y el consumo de tratamiento hipolipemiante de fondo pone de manifiesto el predominio de sujetos tratados en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Tratamiento		Total
			Ningún tto	Algún tto	
Mutación_patogénica	No	Recuento	15	50	65
		% dentro de Mutación_patogénica	23,1%	76,9%	100,0%
		% dentro de Tratamiento	100,0%	86,2%	89,0%
	Sí	Recuento	0	8	8
		% dentro de Mutación_patogénica	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de Tratamiento	0,0%	13,8%	11,0%
Total	Recuento	15	58	73	
	% dentro de Mutación_patogénica	20,5%	79,5%	100,0%	
	% dentro de Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 55. Relación entre la presencia o no de mutaciones patogénicas en los genes analizados y la presencia o no de HTA.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,324	1	,127		
Corrección por continuidad	1,125	1	,289		
Razón de verosimilitudes	3,928	1	,047		
Estadístico exacto de Fisher				,193	,143
Asociación lineal por lineal	2,292	1	,130		
N de casos válidos	73				

Tabla 56. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de tratamiento hipolipemiante según la presencia o no de mutaciones patogénicas detectadas en los genes analizados.

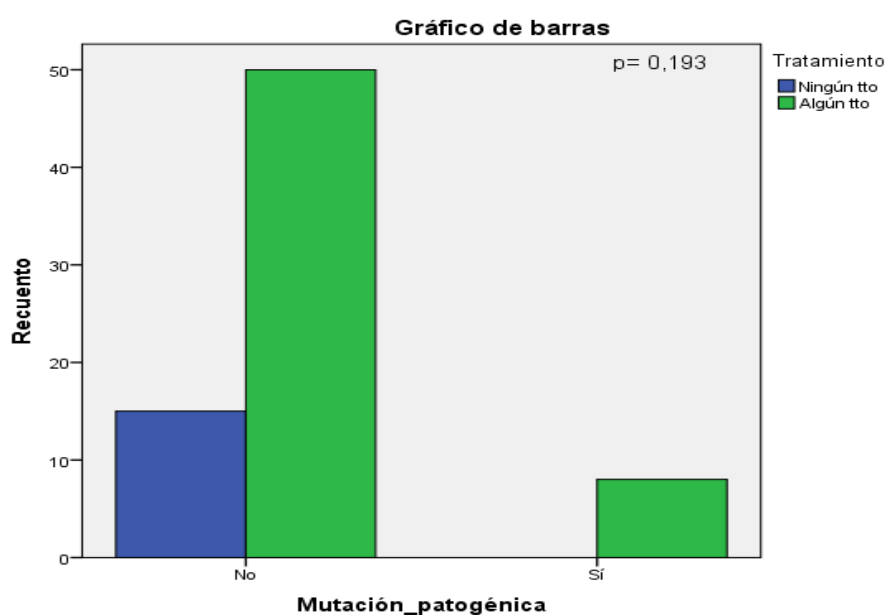


Figura 66. Distribución según la presencia o no de mutaciones y consumo de fármacos hipolipemiantes.

4.4 Análisis de otras variables del estudio

4.4.1 Relación sexo y otras variables del estudio

Al comparar las variables analizadas según su distribución por sexos se objetiva que la talla, el peso, el IMC, el perímetro de cintura así como las cifras de colesterol total, de colesterol no HDL, de TSH, de GOT y de GPT son más altas en varones mientras que la edad y las concentraciones de colesterol HDL y de HbA1c fueron mayores en mujeres.

Estadísticos de grupo

	Sexo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	Hombre	58	55,69	11,022	1,447
	Mujer	15	59,20	15,497	4,001
CT	Hombre	58	218,76	51,229	6,727
	Mujer	15	207,73	40,661	10,499
no_HDL	Hombre	58	172,78	47,514	6,239
	Mujer	15	151,73	40,342	10,416
HDL	Hombre	58	45,98	10,707	1,406
	Mujer	15	56,00	12,564	3,244
TSH	Hombre	51	2,0116	,79050	,11069
	Mujer	15	1,8267	1,05877	,27337
GOT	Hombre	58	25,66	9,863	1,295
	Mujer	15	22,13	7,800	2,014
GPT	Hombre	58	30,28	18,850	2,475
	Mujer	15	22,40	13,228	3,415
HbA1c	Hombre	54	5,811	,7545	,1027
	Mujer	15	5,967	1,0735	,2772
Talla	Hombre	58	170,55	7,131	,936
	Mujer	15	158,60	5,316	1,373
Peso	Hombre	58	80,771	9,9896	1,3117
	Mujer	15	66,867	8,6116	2,2235
IMC	Hombre	58	27,7907	2,25725	,29639
	Mujer	15	26,6473	2,45462	,63378
Perímetro_cintura	Hombre	58	100,78	6,829	,897
	Mujer	15	96,40	9,642	2,490

Tabla 57. Contraste de medias entre las diferentes variables cuantitativas que siguen la distribución normal y su distribución por sexos.

Tras aplicar la prueba de Levene de igualdad de varianzas y ajustar la significación estadística según su resultado se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HDL (más altos en mujeres) así como en talla, peso y perímetro de cintura (todos ellos más altos en varones).

Prueba de muestras independientes

	Prueba T para la igualdad de medias						
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Inferior	Superior
Edad	,597	71	,552	2,706	4,530	-6,326	11,738
CT	,447	71	,657	8,275	18,532	-28,677	45,227
no_HDL	,476	71	,635	8,369	17,577	-26,677	43,416
HDL	-,021	71	,983	-,094	4,433	-8,934	8,746
TSH	,235	64	,815	,07629	,32421	-,57139	,72397
GOT	,136	71	,892	,489	3,597	-6,683	7,661
GPT	,253	71	,801	1,721	6,805	-11,848	15,290
HbA1c	,935	67	,353	,2912	,3115	-,3306	,9130
Talla	-,279	71	,781	-,875	3,141	-7,139	5,389
Peso	,497	71	,621	2,0502	4,1265	-6,1777	10,2781
Perímetro de cintura	1,538	71	,128	4,354	2,831	-1,291	9,998

Tabla 58. Contraste de medias entre las diferentes variables cuantitativas que siguen la distribución normal y su distribución por sexo.

Se observa que el p25-75 es mayor en varones en las cifras de TG (p50 de 235 mg/dl vs 227 mg/dl), TG máximos (p50 de 702 mg/dl vs 600 mg/dl), GGT (p50 de 33,5 mg/dl vs 19 mg/dl) e IMC (p50 de 28,36 kg/m² vs 26,89 kg/m²). Por el contrario, los varones presentan un p25-75 menor en las cifras de glucosa frente a mujeres (p50 de 102 mg/dl vs 113 mg/dl). Hay diferencias estadísticamente significativas en los niveles de TG máximos históricos de cada paciente así como de las concentraciones de GGT (ambos mayores en hombres).

Estadísticos

Sexo			TG	TG_max	GGT	Glucosa	IMC
Hombre	N	Válidos	58	58	56	58	58
		Perdidos	0	0	2	0	0
	Mediana		235,00	702,00	33,50	102,00	28,3650
	Percentiles	25	155,50	578,00	25,25	91,00	25,8700
		50	235,00	702,00	33,50	102,00	28,3650
		75	342,50	923,75	50,50	112,00	29,7525
Mujer	N	Válidos	15	15	15	15	15
		Perdidos	0	0	0	0	0
	Mediana		227,00	600,00	19,00	113,00	26,8900
	Percentiles	25	138,00	537,00	18,00	87,00	24,1900
		50	227,00	600,00	19,00	113,00	26,8900
		75	460,00	642,00	39,00	144,00	29,2000

Tabla 59. Comparación de percentiles entre varones y mujeres en las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal.

Estadísticos de contraste

	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
TG	411,000	531,000	-,328	,743
TG_max	280,000	400,000	-2,116	,034
GGT	231,000	351,000	-2,663	,008
Glucosa	375,500	2086,500	-,813	,416
IMC	330,000	450,000	-1,434	,152

Tabla 60. . Estadísticos de contraste entre las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal y sexo.

La distribución de sexo según los distintos fenotipos de dislipemia pone de manifiesto en ambos grupos el fenotipo predominante es el tipo IV mientras que el fenotipo V es el menos frecuente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Fenotipo			Total
			IV	V	II b	
Sexo	Hombre	Recuento	33	10	15	58
		% dentro de Sexo	56,9%	17,2%	25,9%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	75,0%	90,9%	83,3%	79,5%
	Mujer	Recuento	11	1	3	15
		% dentro de Sexo	73,3%	6,7%	20,0%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	25,0%	9,1%	16,7%	20,5%
Total	Recuento	44	11	18	73	
	% dentro de Sexo	60,3%	15,1%	24,7%	100,0%	
	% dentro de Fenotipo	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 61. Relación entre sexo y los distintos fenotipos de dislipemia.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica ...
Chi-cuadrado de Pearson	1,585	2	,453
Razón de verosimilitudes	1,746	2	,418
Asociación lineal por lineal	,809	1	,368
N de casos válidos	73		

Tabla 62. Prueba de Chi cuadrado para la comparación entre los distintos fenotipos de dislipemia según sexo.

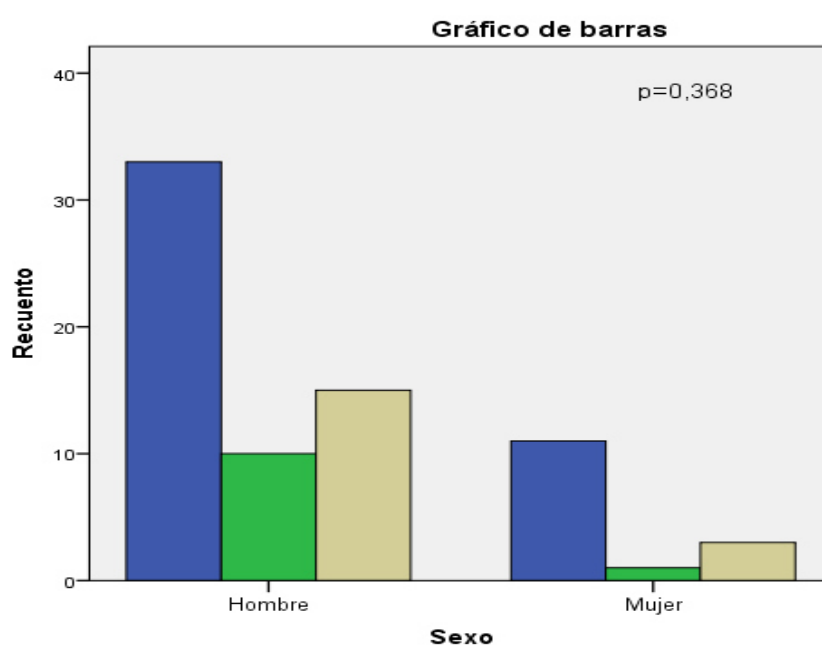


Figura 67. Distribución de fenotipos de dislipemia según sexo.

Todos los sujetos con antecedente personal de enfermedad cardiovascular corresponden al género masculino. En total se detectaron 11 casos, lo que supone el 19% de los varones de la muestra analizada tenían antecedente de enfermedad cardiovascular. No hubo diferencias estadísticamente significativas

Tabla de contingencia

			ECV		Total
			NO ECV	SI ECV	
Sexo	Hombre	Recuento	47	11	58
		% dentro de Sexo	81,0%	19,0%	100,0%
		% dentro de ECV	75,8%	100,0%	79,5%
	Mujer	Recuento	15	0	15
		% dentro de Sexo	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de ECV	24,2%	0,0%	20,5%
Total	Recuento	62	11	73	
	% dentro de Sexo	84,9%	15,1%	100,0%	
	% dentro de ECV	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 63. Relación entre sexo y el antecedente personal de enfermedad cardiovascular previa.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica ...	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,350	1	,067		
Corrección por continuidad	2,032	1	,154		
Razón de verosimilitudes	5,545	1	,019		
Estadístico exacto de Fisher				,105	,064
Asociación lineal por lineal	3,304	1	,069		
N de casos válidos	73				

Tabla 64. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de la existencia o no de enfermedad cardiovascular previa según sexo.

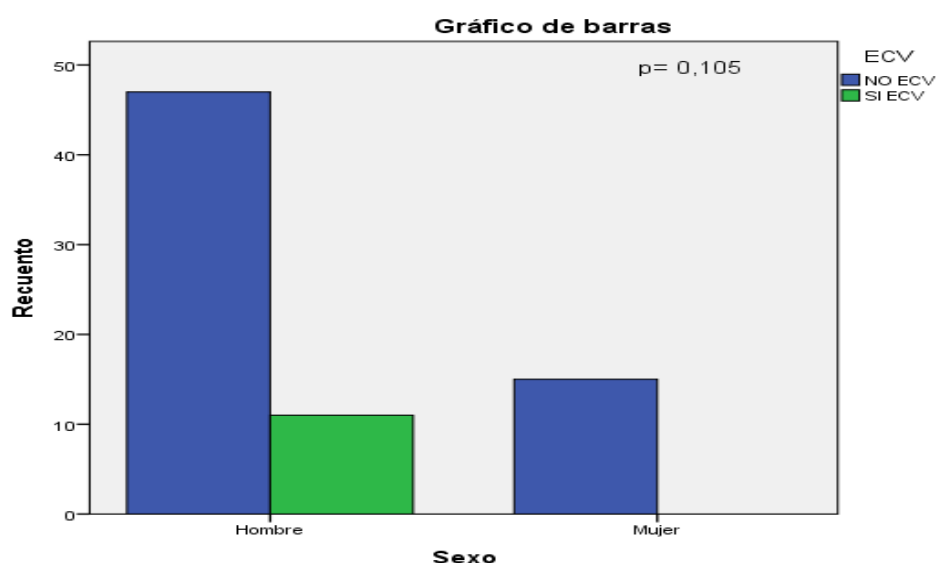


Figura 68. Distribución de sexos según el antecedente personal de ECV.

La comparación entre sexos y el hábito tabáquico pone de manifiesto el predominio de sujetos no fumadores en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			TAB			Total
			No fumador	Fumador	Ex fumador	
Sexo	Hombre	Recuento	35	22	1	58
		% dentro de Sexo	60,3%	37,9%	1,7%	100,0%
		% dentro de TAB	77,8%	81,5%	100,0%	79,5%
	Mujer	Recuento	10	5	0	15
		% dentro de Sexo	66,7%	33,3%	0,0%	100,0%
		% dentro de TAB	22,2%	18,5%	0,0%	20,5%
Total	Recuento	45	27	1	73	
	% dentro de Sexo	61,6%	37,0%	1,4%	100,0%	
	% dentro de TAB	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 65. Relación entre sexo y el hábito tabáquico.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica ...
Chi-cuadrado de Pearson	,404	2	,817
Razón de verosimilitudes	,606	2	,739
Asociación lineal por lineal	,285	1	,593
N de casos válidos	73		

Tabla 66. Prueba de Chi cuadrado para la comparación del hábito tabáquico según sexo.

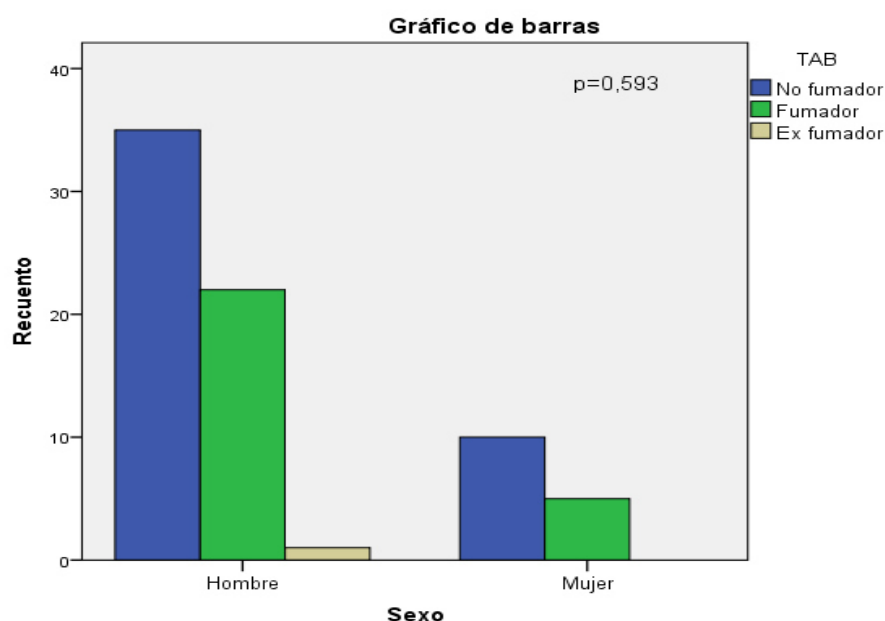


Figura 69. Distribución de sexos según el consumo de tabaco.

La distribución de sexos según la presencia o no de DM diagnosticada revela el predominio de no diabéticos en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			DM		Total
			NO	SI	
Sexo	Hombre	Recuento	46	12	58
		% dentro de Sexo	79,3%	20,7%	100,0%
		% dentro de DM	83,6%	66,7%	79,5%
	Mujer	Recuento	9	6	15
		% dentro de Sexo	60,0%	40,0%	100,0%
		% dentro de DM	16,4%	33,3%	20,5%
	Total	Recuento	55	18	73
		% dentro de Sexo	75,3%	24,7%	100,0%
		% dentro de DM	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 67. Relación entre sexo y la existencia o no de DM.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,392	1	,122		
Corrección por continuidad	1,466	1	,226		
Razón de verosimilitudes	2,218	1	,136		
Estadístico exacto de Fisher				,177	,115
Asociación lineal por lineal	2,359	1	,125		
N de casos válidos	73				

Tabla 68. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de DM según sexos.

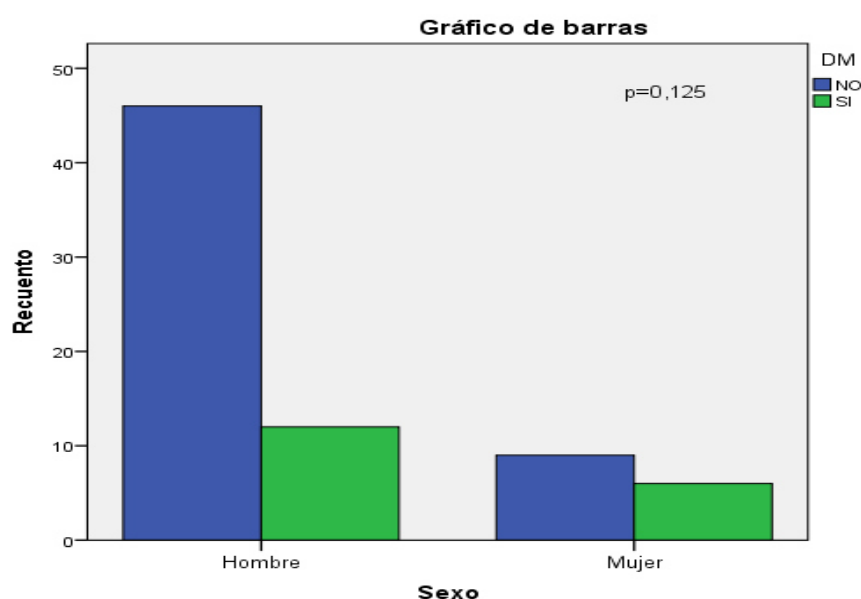


Figura 70. Distribución según sexos y la existencia o no de DM.

La distribución de sexos según la presencia o no de HTA diagnosticada revela el predominio de no hipertensos en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			HTA		Total
			NO HTA	SI HTA	
Sexo	Hombre	Recuento	32	26	58
		% dentro de Sexo	55,2%	44,8%	100,0%
		% dentro de HTA	76,2%	83,9%	79,5%
	Mujer	Recuento	10	5	15
		% dentro de Sexo	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de HTA	23,8%	16,1%	20,5%
	Total	Recuento	42	31	73
		% dentro de Sexo	57,5%	42,5%	100,0%
		% dentro de HTA	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 69. Relación entre sexo y la presencia o no de HTA.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,644	1	,422		
Corrección por continuidad	,260	1	,610		
Razón de verosimilitudes	,657	1	,418		
Estadístico exacto de Fisher				,561	,308
Asociación lineal por lineal	,636	1	,425		
N de casos válidos	73				

Tabla 70. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de HTA según sexo.

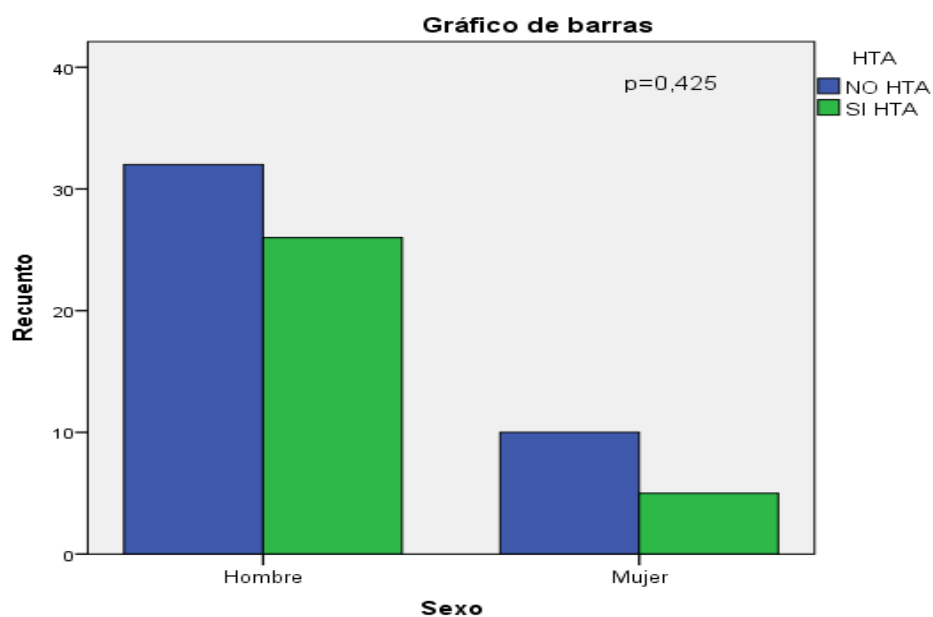


Figura 71. Distribución de sexo y HTA.

La comparación sexos y la presencia o no de sobrepeso pone de manifiesto el predominio de sujetos con un IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Sobrepeso		Total
			NO	SI	
Sexo	Hombre	Recuento	13	45	58
		% dentro de Sexo	22,4%	77,6%	100,0%
		% dentro de Sobrepeso	72,2%	81,8%	79,5%
	Mujer	Recuento	5	10	15
		% dentro de Sexo	33,3%	66,7%	100,0%
		% dentro de Sobrepeso	27,8%	18,2%	20,5%
Total		Recuento	18	55	73
		% dentro de Sexo	24,7%	75,3%	100,0%
		% dentro de Sobrepeso	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 71. Relación entre sexo y sobrepeso.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,765	1	,382		
Corrección por continuidad	,290	1	,590		
Razón de verosimilitudes	,729	1	,393		
Estadístico exacto de Fisher				,502	,287
Asociación lineal por lineal	,754	1	,385		
N de casos válidos	73				

Tabla 72. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de sobrepeso y su distribución según sexos.

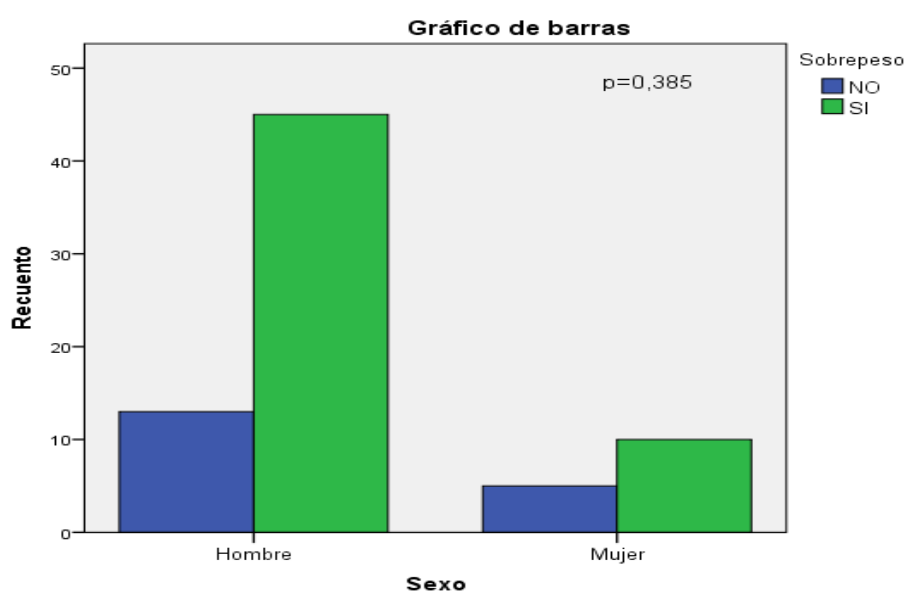


Figura 72. Distribución de sexo y sobrepeso.

La comparación entre sexos y el consumo de tratamiento hipolipemiante de fondo pone de manifiesto el predominio de sujetos tratados en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Tratamiento		Total
			Ningún tto	Algún tto	
Sexo	Hombre	Recuento	10	48	58
		% dentro de Sexo	17,2%	82,8%	100,0%
		% dentro de Tratamiento	66,7%	82,8%	79,5%
	Mujer	Recuento	5	10	15
		% dentro de Sexo	33,3%	66,7%	100,0%
		% dentro de Tratamiento	33,3%	17,2%	20,5%
Total	Recuento	15	58	73	
	% dentro de Sexo	20,5%	79,5%	100,0%	
	% dentro de Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 73. Relación entre la presencia o no de mutaciones patogénicas en los genes analizados y la presencia o no de HTA.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,890	1	,169		
Corrección por continuidad	1,033	1	,309		
Razón de verosimilitudes	1,734	1	,188		
Estadístico exacto de Fisher				,279	,154
Asociación lineal por lineal	1,864	1	,172		
N de casos válidos	73				

Tabla 74. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de tratamiento hipolipemiante según sexo.

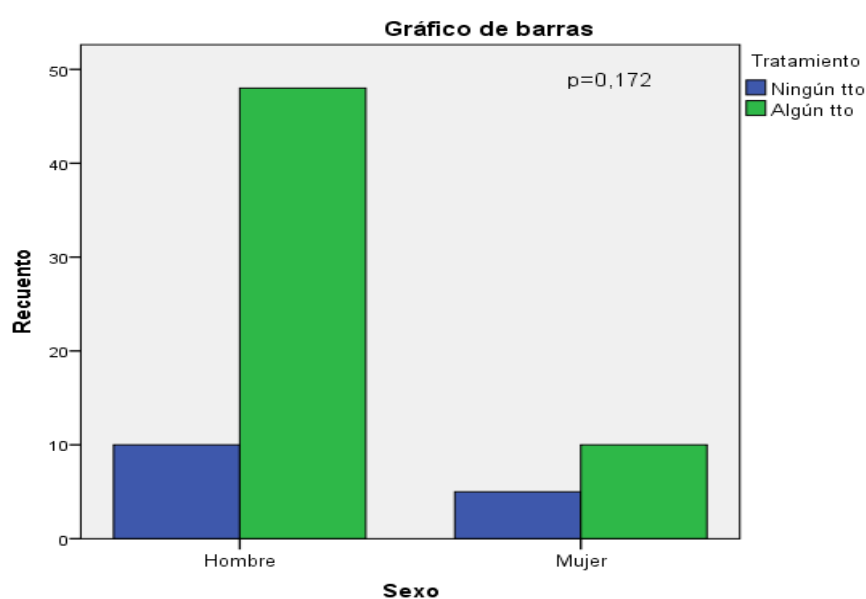


Figura 73. Distribución de sexo y consumo de fármacos hipolipemiantes.

4.4.2 Relación DM y otras variables del estudio

Al comparar las variables analizadas según la existencia o no de DM se objetiva que la edad así como los valores de TSH y de Hb1Ac fueron mayores en diabéticos mientras que la talla, el peso, el perímetro de cintura y las concentraciones séricas de colesterol total, colesterol no HDL, colesterol HDL, GOT y GPT fueron mayores en no diabéticos.

Estadísticos de grupo					
	DM	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	NO	55	54,02	11,828	1,595
	SI	18	63,72	9,706	2,288
CT	NO	55	222,58	50,165	6,764
	SI	18	197,89	42,026	9,906
no_HDL	NO	55	173,05	47,621	6,421
	SI	18	154,39	41,701	9,829
HDL	NO	55	49,53	11,935	1,609
	SI	18	43,50	10,165	2,396
TSH	NO	50	1,9322	,79125	,11190
	SI	16	2,0863	1,04463	,26116
GOT	NO	55	25,11	9,590	1,293
	SI	18	24,39	9,617	2,267
GPT	NO	55	29,35	19,673	2,653
	SI	18	26,56	11,977	2,823
HbA1c	NO	51	5,498	,4226	,0592
	SI	18	6,828	,9119	,2149
Talla	NO	55	168,87	7,822	1,055
	SI	18	165,72	9,572	2,256
Peso	NO	55	78,704	11,0697	1,4926
	SI	18	74,889	10,3676	2,4437
Perímetro_cintura	NO	55	99,95	7,465	1,007
	SI	18	99,67	8,324	1,962

Tabla 75. Contraste de medias entre las diferentes variables cuantitativas que siguen la distribución normal y su distribución según existencia o no de DM.

Tras aplicar la prueba de Levene de igualdad de varianzas y ajustar la significación estadística según su resultado se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HDL (más altos en mujeres) así como en talla, peso y perímetro de cintura (todos ellos más altos en varones).

Prueba de muestras independientes							
	Prueba T para la igualdad de medias						
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Inferior	Superior
Edad	-3,147	71	,002	-9,704	3,084	-15,853	-3,555
CT	1,881	71	,064	24,693	13,127	-1,481	50,867
no_HDL	1,486	71	,142	18,666	12,565	-6,388	43,720
HDL	1,924	71	,058	6,027	3,132	-,219	12,273
TSH	-,626	64	,534	-,15405	,24626	-,64602	,33792
GOT	,278	71	,782	,725	2,606	-4,471	5,921
GPT	,567	71	,573	2,790	4,923	-7,026	12,606
HbA1c	-8,266	67	,000	-1,3297	,1609	-1,6508	-1,0087
Talla	1,402	71	,165	3,151	2,247	-1,330	7,631
Peso	1,288	71	,202	3,8147	2,9614	-2,0901	9,7196
Perímetro de cintura	,134	71	,894	,279	2,085	-3,879	4,437

Tabla 76. Contraste de medias entre las diferentes variables cuantitativas que siguen la distribución normal y su distribución según la existencia o no de DM.

Se observa que el p25-75 es mayor en diabéticos en las cifras de TG (p50 de 271 mg/dl vs 231 mg/dl), GGT (p50 de 39,5 mg/dl vs 32 mg/dl) y glucosa (p50 de 155 mg/dl vs 96 mg/dl). Por el contrario, los no diabéticos presentan un p25-75 mayor en las cifras TG máximos (p50 de 665 mg/dl vs 649,5 mg/dl) y en el IMC (p50 de 28,36 kg/m² vs 26,53 kg/m²). Se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucosa (más altos en diabéticos).

Estadísticos

DM			TG	TG_max	GGT	Glucosa	IMC
NO	N	Válidos	55	55	53	55	55
		Perdidos	0	0	2	0	0
	Mediana		231,00	665,00	32,00	96,00	28,3600
	Percentiles	25	141,00	572,00	22,00	89,00	26,0000
		50	231,00	665,00	32,00	96,00	28,3600
		75	322,00	921,00	44,00	106,00	29,7500
SI	N	Válidos	18	18	18	18	18
		Perdidos	0	0	0	0	0
	Mediana		271,00	649,50	39,50	155,00	26,5300
	Percentiles	25	184,75	542,25	24,50	130,00	25,4500
		50	271,00	649,50	39,50	155,00	26,5300
		75	493,50	821,50	51,00	176,75	29,0950

Tabla 77. Comparación de percentiles entre diabéticos y no diabéticos en las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal.

Estadísticos de contraste

	TG	TG_max	GGT	Glucosa	IMC
U de Mann-Whitney	356,000	471,500	392,000	29,500	416,500
W de Wilcoxon	1896,000	642,500	1823,000	1569,500	587,500
Z	-1,779	-,301	-1,124	-5,960	-1,005
Sig. asintót. (bilateral)	,075	,764	,261	,000	,315

Tabla 78. Estadísticos de contraste entre las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal y la presencia o no de DM.

La distribución de DM según los distintos fenotipos de dislipemia pone de manifiesto que en ambos grupos el fenotipo predominante es el tipo IV. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Fenotipo			Total
			IV	V	II b	
DM	NO	Recuento	32	8	15	55
		% dentro de DM	58,2%	14,5%	27,3%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	72,7%	72,7%	83,3%	75,3%
	SI	Recuento	12	3	3	18
		% dentro de DM	66,7%	16,7%	16,7%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	27,3%	27,3%	16,7%	24,7%
Total	Recuento	44	11	18	73	
	% dentro de DM	60,3%	15,1%	24,7%	100,0%	
	% dentro de Fenotipo	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 79. Relación entre DM y los distintos fenotipos de dislipemia.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica ...
Chi-cuadrado de Pearson	,821	2	,663
Razón de verosimilitudes	,872	2	,647
Asociación lineal por lineal	,675	1	,411
N de casos válidos	73		

Tabla 80. Prueba de Chi cuadrado para la comparación entre los distintos fenotipos de dislipemia según la presencia o no de DM.

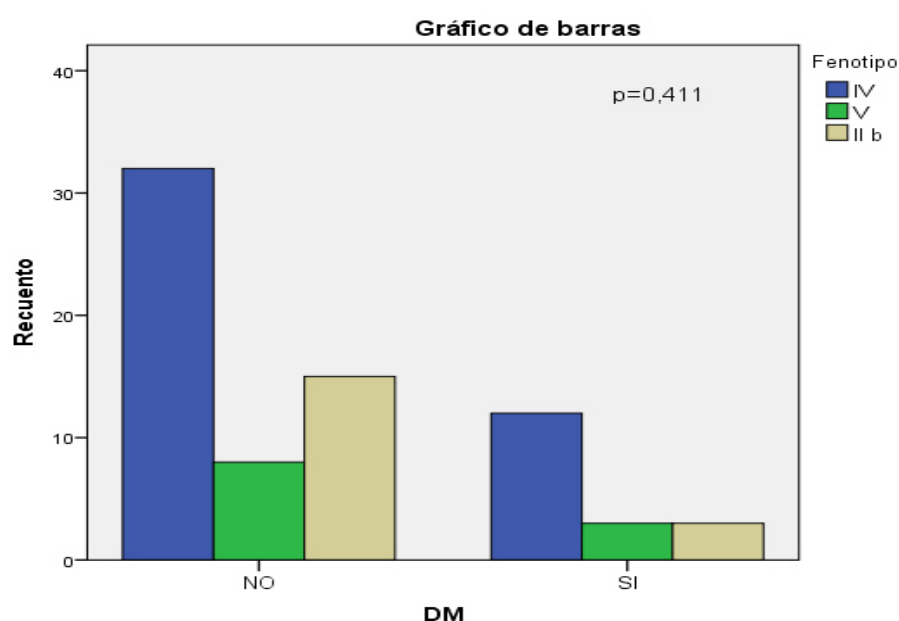


Figura 74. Distribución de fenotipos de dislipemia y DM.

La distribución de enfermedad cardiovascular según la existencia o no de DM revela que en ambos grupos predomina la ausencia de evento cardiovascular previo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			ECV		Total
			NO CVD	SI CVD	
DM	NO	Recuento	47	8	55
		% dentro de DM	85,5%	14,5%	100,0%
		% dentro de ECV	75,8%	72,7%	75,3%
	SI	Recuento	15	3	18
		% dentro de DM	83,3%	16,7%	100,0%
		% dentro de ECV	24,2%	27,3%	24,7%
Total	Recuento	62	11	73	
	% dentro de DM	84,9%	15,1%	100,0%	
	% dentro de ECV	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 81. Relación entre DM y el antecedente personal de enfermedad cardiovascular previa.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,048	1	,827		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,047	1	,829		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,545
Asociación lineal por lineal	,047	1	,828		
N de casos válidos	73				

Tabla 82. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de la existencia o no de enfermedad cardiovascular previa según el diagnóstico o no de DM.

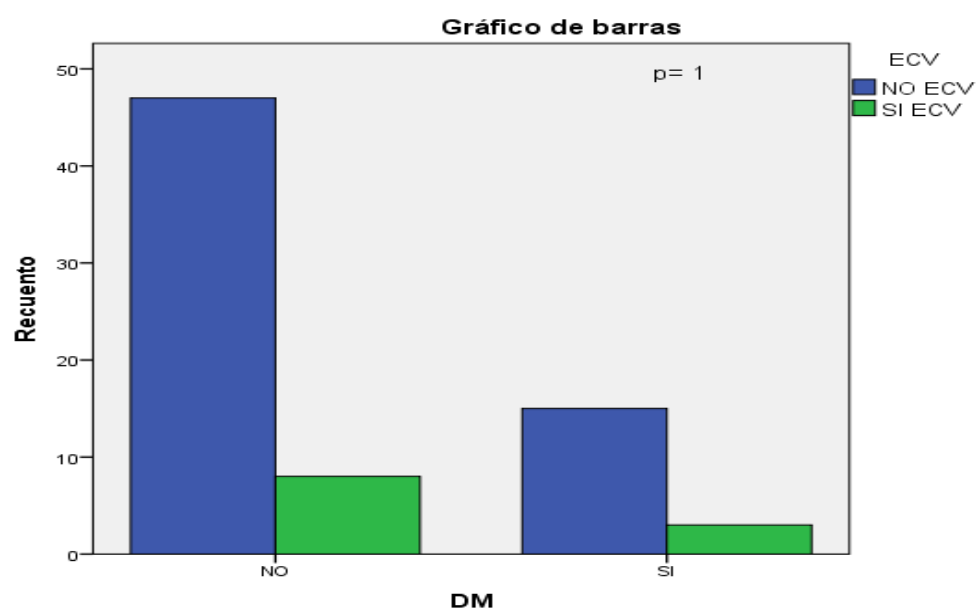


Figura 75. Distribución de DM según el antecedente personal de ECV.

La distribución de DM según la presencia o no de HTA diagnosticada pone de manifiesto que la HTA es más frecuente en pacientes diabéticos (61,1%) mientras que en pacientes no diabéticos es más frecuente la ausencia de HTA (63,6%). No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			HTA		Total
			NO HTA	SI HTA	
DM	NO	Recuento	35	20	55
		% dentro de DM	63,6%	36,4%	100,0%
		% dentro de HTA	83,3%	64,5%	75,3%
	SI	Recuento	7	11	18
		% dentro de DM	38,9%	61,1%	100,0%
		% dentro de HTA	16,7%	35,5%	24,7%
Total		Recuento	42	31	73
		% dentro de DM	57,5%	42,5%	100,0%
		% dentro de HTA	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 83. Relación entre DM y la presencia o no de HTA.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,399	1	,065		
Corrección por continuidad	2,462	1	,117		
Razón de verosimilitudes	3,376	1	,066		
Estadístico exacto de Fisher				,099	,059
Asociación lineal por lineal	3,353	1	,067		
N de casos válidos	73				

Tabla 84. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de HTA según la presencia de DM.

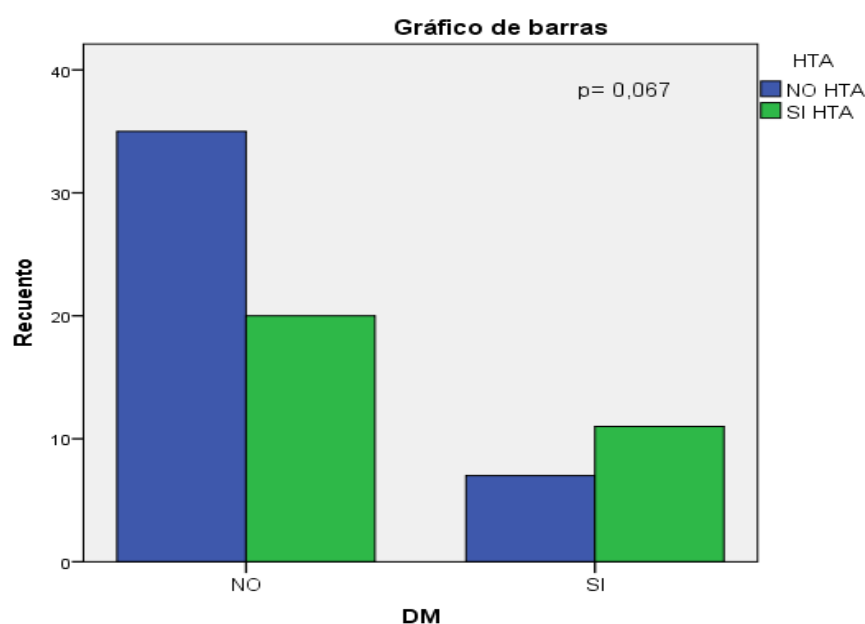


Figura 76. Distribución de DM e HTA.

La comparación de DM y la existencia o no de sobrepeso pone de manifiesto el predominio de sujetos con un IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Sobrepeso		Total
			NO	SI	
DM	NO	Recuento	16	39	55
		% dentro de DM	29,1%	70,9%	100,0%
		% dentro de Sobrepeso	88,9%	70,9%	75,3%
	SI	Recuento	2	16	18
		% dentro de DM	11,1%	88,9%	100,0%
		% dentro de Sobrepeso	11,1%	29,1%	24,7%
Total		Recuento	18	55	73
		% dentro de DM	24,7%	75,3%	100,0%
		% dentro de Sobrepeso	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 85. Relación entre DM y sobrepeso.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,360	1	,124		
Corrección por continuidad	1,491	1	,222		
Razón de verosimilitudes	2,663	1	,103		
Estadístico exacto de Fisher				,207	,108
Asociación lineal por lineal	2,328	1	,127		
N de casos válidos	73				

Tabla 86. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de sobrepeso y su distribución según la existencia o no de DM.

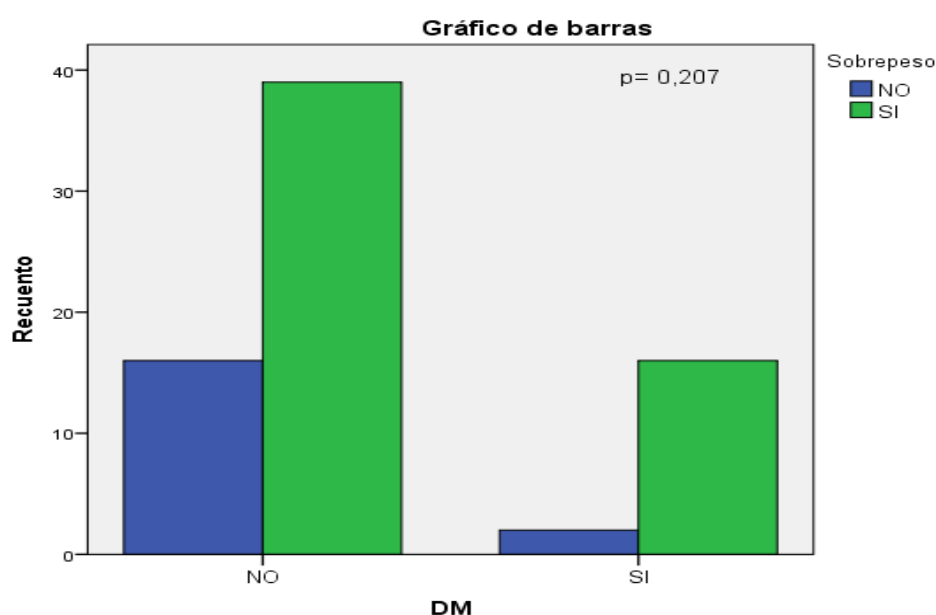


Figura 77. Distribución de DM y sobrepeso.

La comparación entre DM y el consumo de tratamiento hipolipemiante de fondo pone de manifiesto el predominio de sujetos tratados en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Tratamiento		Total
			Ningún tto	Algún tto	
DM	NO	Recuento	13	42	55
		% dentro de DM	23,6%	76,4%	100,0%
		% dentro de Tratamiento	86,7%	72,4%	75,3%
	SI	Recuento	2	16	18
		% dentro de DM	11,1%	88,9%	100,0%
		% dentro de Tratamiento	13,3%	27,6%	24,7%
Total		Recuento	15	58	73
		% dentro de DM	20,5%	79,5%	100,0%
		% dentro de Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 87. Relación entre DM y consumo de fármacos hipolipemiantes.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,303	1	,254		
Corrección por continuidad	,649	1	,421		
Razón de verosimilitudes	1,443	1	,230		
Estadístico exacto de Fisher				,330	,215
Asociación lineal por lineal	1,285	1	,257		
N de casos válidos	73				

Tabla 88. Prueba de Chi cuadrado para la comparación entre el consumo de tratamiento hipolipemiante según la presencia o no de DM.

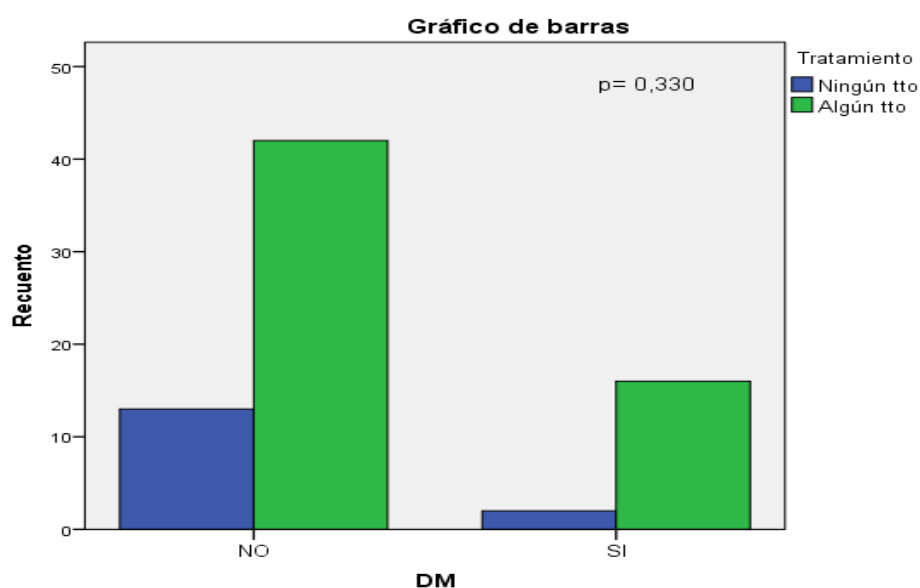


Figura 78. Distribución de DM y consumo de fármacos hipolipemiantes.

4.4.3 Relación entre HTA y otras variables del estudio

Al comparar las variables analizadas según la existencia o no de HTA se objetiva que la edad, las concentraciones de TSH y GOT, los niveles de hemoglobina glicosilada, la talla, el peso y el perímetro de cintura son mayores en pacientes hipertensos. Por el contrario, las cifras de colesterol total, colesterol no HDL, colesterol HDL y de GPT, son mayores en pacientes normotensos.

Estadísticos de grupo

	HTA	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	NO HTA	42	52,55	12,447	1,921
	SI HTA	31	61,65	9,319	1,674
CT	NO HTA	42	226,71	49,942	7,706
	SI HTA	31	202,65	45,311	8,138
no_HDL	NO HTA	42	176,95	49,455	7,631
	SI HTA	31	156,94	40,546	7,282
HDL	NO HTA	42	49,76	12,647	1,951
	SI HTA	31	45,71	10,150	1,823
TSH	NO HTA	38	1,9061	,88014	,14278
	SI HTA	28	2,0557	,82353	,15563
GOT	NO HTA	42	24,81	9,094	1,403
	SI HTA	31	25,11	10,252	1,841
GPT	NO HTA	42	29,86	20,703	3,195
	SI HTA	31	27,03	13,817	2,482
HbA1c	NO HTA	39	5,626	,5933	,0950
	SI HTA	30	6,130	,9983	,1823
Talla	NO HTA	42	168,05	7,846	1,211
	SI HTA	31	168,16	9,078	1,630
Peso	NO HTA	42	77,210	11,4313	1,7639
	SI HTA	31	78,513	10,4144	1,8705
Perímetro_cintura	NO HTA	42	98,19	7,712	1,190
	SI HTA	31	102,16	6,996	1,256

Tabla 89. Contraste de medias entre las diferentes variables cuantitativas que siguen la distribución normal y su distribución según existencia o no de HTA.

Tras aplicar la prueba de Levene de igualdad de varianzas y ajustar la significación estadística según su resultado se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en la edad, en los niveles de Hemoglobina glicosilada y en el perímetro de cintura (todas ellas son mayores en pacientes hipertensos) así como en el colesterol total (mayor en normotensos).

Prueba de muestras independientes

	Prueba T para la igualdad de medias						
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Inferior	Superior
Edad	-3,421	71	,001	-9,098	2,660	-14,401	-3,794
CT	2,116	71	,038	24,069	11,375	1,388	46,750
no_HDL	1,842	71	,070	20,017	10,869	-1,655	41,689
HDL	1,468	71	,147	4,052	2,760	-1,452	9,556
TSH	-,701	64	,486	-,14966	,21337	-,57592	,27660
GOT	-,130	71	,897	-,296	2,273	-4,829	4,236
GPT	,659	71	,512	2,825	4,289	-5,728	11,378
HbA1c	-2,615	67	,018	-,5044	,1929	-,8894	-,1193
Talla	-,057	71	,955	-,114	1,986	-4,074	3,847
Peso	-,500	71	,619	-1,3034	2,6077	-6,5031	3,8963
Perímetro de cintura	-2,261	71	,027	-3,971	1,756	-7,473	-,469

Tabla 90. Contraste de medias entre las diferentes variables cuantitativas que siguen la distribución normal y su distribución según la existencia o no de HTA.

Se observa que el p25-75 es mayor en hipertensos en las cifras de TG máximos (p50 de 693 mg/dl vs 637,5 mg/dl), glucosa (p50 de 107 mg/dl vs 96 mg/dl) e IMC (p50 de 28,37 kg/m² vs 27,32 kg/m²). Por el contrario, los no hipertensos presentan un p25-75 mayor en las cifras TG (p50 de 265,5 mg/dl vs 227 mg/dl) y en las de GGT (p50 de 33 mg/dl vs 32,5 mg/dl) en el IMC. Se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucosa que fueron más altos en pacientes hipertensos.

Estadísticos

HTA			TG	TG_max	GGT	Glucosa	IMC
NO HTA	N	Válidos	42	42	41	42	42
		Perdidos	0	0	1	0	0
	Mediana		265,50	637,50	33,00	96,00	27,3250
	Percentiles	25	146,50	547,50	22,50	87,75	25,3725
		50	265,50	637,50	33,00	96,00	27,3250
		75	381,50	875,00	41,00	105,50	29,4800
SI HTA	N	Válidos	31	31	30	31	31
		Perdidos	0	0	1	0	0
	Mediana		227,00	693,00	32,50	107,00	28,3700
	Percentiles	25	154,00	581,00	22,75	99,00	26,0000
		50	227,00	693,00	32,50	107,00	28,3700
		75	325,00	840,00	53,75	144,00	29,8000

Tabla 91. Comparación de percentiles entre hipertensos y no hipertensos en las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal.

Estadísticos de contraste

	TG	TG_max	GGT	Glucosa	IMC
U de Mann-Whitney	606,000	596,000	553,000	362,500	540,500
W de Wilcoxon	1102,000	1499,000	1414,000	1265,500	1443,500
Z	-,502	-,614	-,722	-3,221	-1,234
Sig. asintót. (bilateral)	,616	,539	,470	,001	,217

Tabla 92. Estadísticos de contraste entre las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal y la presencia o no de HTA.

La distribución de HTA según los distintos fenotipos de dislipemia pone de manifiesto que en ambos grupos el fenotipo predominante es el tipo IV. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Fenotipo			Total
			IV	V	II b	
HTA	NO HTA	Recuento	23	7	12	42
		% dentro de HTA	54,8%	16,7%	28,6%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	52,3%	63,6%	66,7%	57,5%
	SI HTA	Recuento	21	4	6	31
		% dentro de HTA	67,7%	12,9%	19,4%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	47,7%	36,4%	33,3%	42,5%
	Total	Recuento	44	11	18	73
		% dentro de HTA	60,3%	15,1%	24,7%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 93. Relación entre HTA y los distintos fenotipos de dislipemia.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,281	2	,527
Razón de verosimilitudes	1,295	2	,523
Asociación lineal por lineal	1,200	1	,273
N de casos válidos	73		

Tabla 94. Prueba de Chi cuadrado para la comparación entre los distintos fenotipos de dislipemia según la presencia o no de HTA.

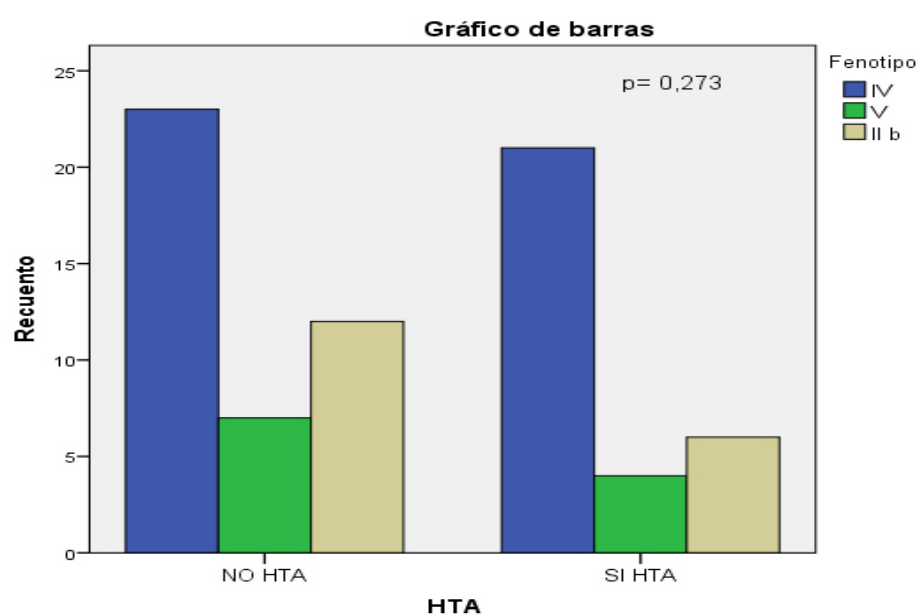


Figura 79. Distribución de fenotipos de dislipemia y HTA.

La distribución de enfermedad cardiovascular según la existencia o no de HTA revela que en ambos grupos predomina la ausencia de evento cardiovascular previo si bien es cierto que proporcionalmente es más frecuente en sujetos hipertensos alcanzando diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			ECV		Total
			NO ECV	SI ECV	
HTA	NO HTA	Recuento	41	1	42
		% dentro de HTA	97,6%	2,4%	100,0%
		% dentro de ECV	66,1%	9,1%	57,5%
	SI HTA	Recuento	21	10	31
		% dentro de HTA	67,7%	32,3%	100,0%
		% dentro de ECV	33,9%	90,9%	42,5%
	Total	Recuento	62	11	73
		% dentro de HTA	84,9%	15,1%	100,0%
		% dentro de ECV	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 95. Relación entre HTA y el antecedente personal de enfermedad cardiovascular previa.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,440	1	,000		
Corrección por continuidad	10,215	1	,001		
Razón de verosimilitudes	13,452	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,001
Asociación lineal por lineal	12,270	1	,000		
N de casos válidos	73				

Tabla 96. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de la existencia o no de enfermedad cardiovascular previa según el diagnóstico o no de HTA.

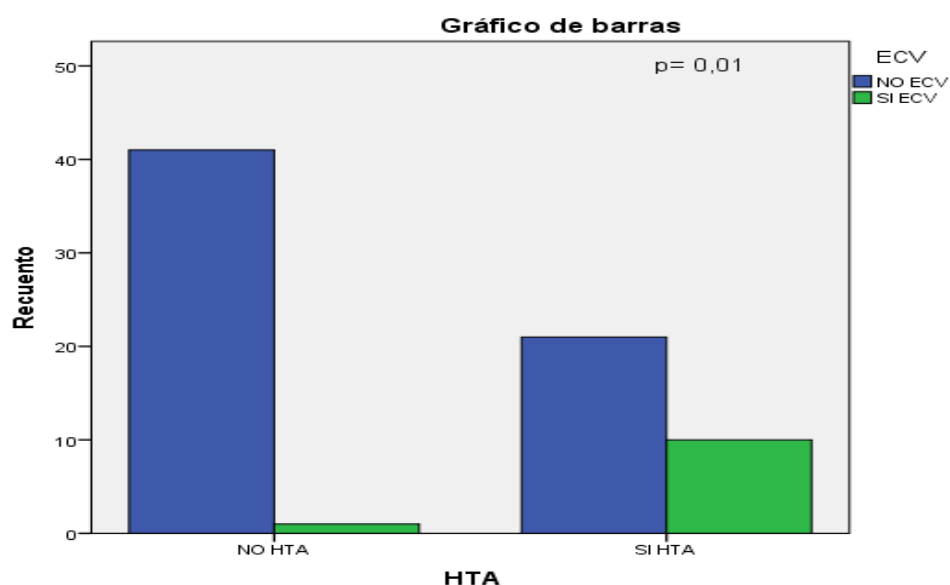


Figura 80. Distribución de HTA según el antecedente personal de ECV.

La comparación de HTA y la existencia o no de sobrepeso pone de manifiesto el predominio de sujetos con un IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Sobrepeso		Total
			NO	SI	
HTA	NO HTA	Recuento	9	33	42
		% dentro de HTA	21,4%	78,6%	100,0%
		% dentro de Sobrepeso	50,0%	60,0%	57,5%
	SI HTA	Recuento	9	22	31
		% dentro de HTA	29,0%	71,0%	100,0%
		% dentro de Sobrepeso	50,0%	40,0%	42,5%
Total	Recuento	18	55	73	
	% dentro de HTA	24,7%	75,3%	100,0%	
	% dentro de Sobrepeso	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 97. Relación entre HTA y sobrepeso.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,555	1	,456		
Corrección por continuidad	,221	1	,638		
Razón de verosimilitudes	,551	1	,458		
Estadístico exacto de Fisher				,584	,317
Asociación lineal por lineal	,547	1	,459		
N de casos válidos	73				

Tabla 98. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de sobrepeso y su distribución según la existencia o no de HTA.

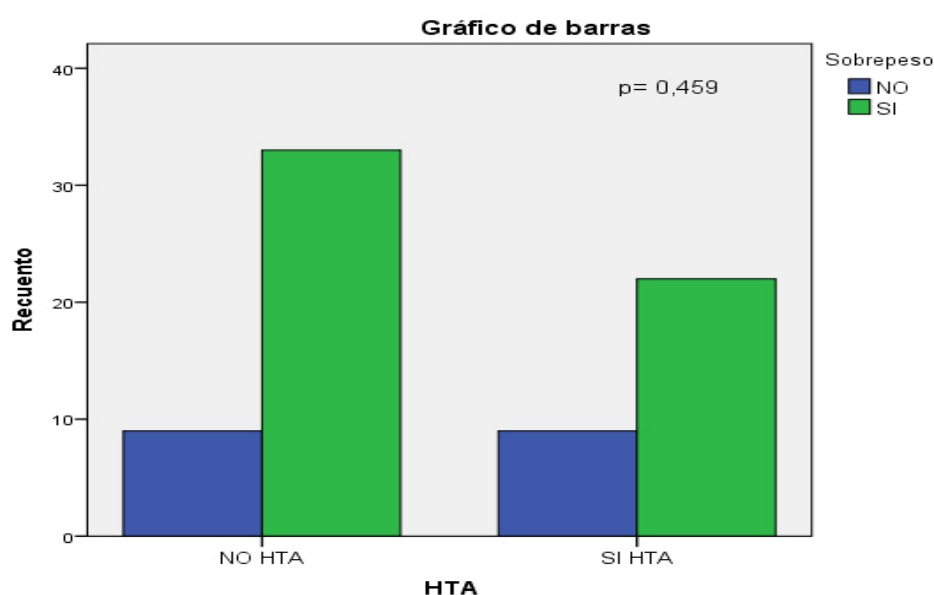


Figura 81. Distribución de HTA y sobrepeso.

La comparación entre HTA y el consumo de tratamiento hipolipemiante de fondo pone de manifiesto el predominio de sujetos tratados en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Tratamiento		Total
			Ningún tto	Algún tto	
HTA	NO HTA	Recuento	8	34	42
		% dentro de HTA	19,0%	81,0%	100,0%
		% dentro de Tratamiento	53,3%	58,6%	57,5%
	SI HTA	Recuento	7	24	31
		% dentro de HTA	22,6%	77,4%	100,0%
		% dentro de Tratamiento	46,7%	41,4%	42,5%
Total	Recuento	15	58	73	
	% dentro de HTA	20,5%	79,5%	100,0%	
	% dentro de Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 99. Relación entre la existencia de HTA y consumo de tratamiento hipolipemiante.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,136	1	,712		
Corrección por continuidad	,006	1	,939		
Razón de verosimilitudes	,136	1	,713		
Estadístico exacto de Fisher				,774	,466
Asociación lineal por lineal	,134	1	,714		
N de casos válidos	73				

Tabla 100. Prueba de Chi cuadrado para la comparación entre el consumo de tratamiento hipolipemiante según la presencia o no de HTA.

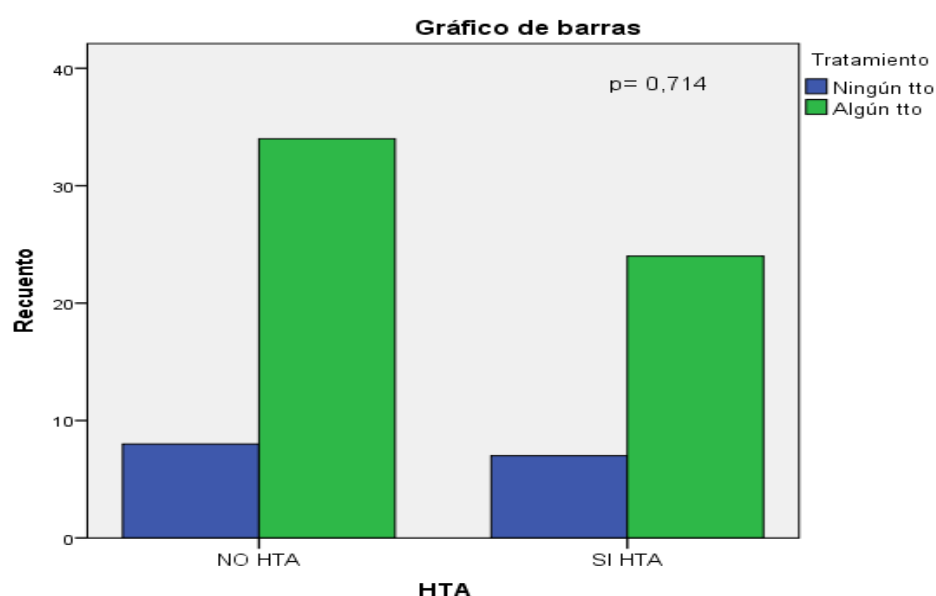


Figura 82. Distribución de HTA y consumo de fármacos hipolipemiantes.

4.4.4 Relación entre ECV y otras variables del estudio

Al comparar las variables analizadas según la existencia o no de ECV previa se objetiva que la edad, la hemoglobina glicosilada, la talla, el peso y perímetro de cintura son mayores en pacientes con antecedentes de ECV. Por el contrario, las cifras de colesterol total, colesterol no HDL, colesterol HDL, TSH, GOT y GPT son mayores en sujetos sin antecedente de ECV.

Estadísticos de grupo

	ECV	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	NO ECV	62	55,71	12,345	1,568
	SI ECV	11	60,36	9,667	2,915
CT	NO ECV	62	219,94	49,196	6,248
	SI ECV	11	197,09	46,558	14,038
no_HDL	NO ECV	62	171,32	46,562	5,913
	SI ECV	11	152,27	45,941	13,852
HDL	NO ECV	62	48,61	12,153	1,543
	SI ECV	11	44,82	8,931	2,693
TSH	NO ECV	55	1,9827	,89643	,12088
	SI ECV	11	1,9036	,62314	,18788
GOT	NO ECV	62	24,94	9,953	1,264
	SI ECV	11	24,91	7,092	2,138
GPT	NO ECV	62	28,94	18,684	2,373
	SI ECV	11	27,09	14,543	4,385
HbA1c	NO ECV	58	5,805	,8040	,1056
	SI ECV	11	6,055	,9575	,2887
Talla	NO ECV	62	167,87	8,624	1,095
	SI ECV	11	169,36	6,622	1,997
Peso	NO ECV	62	77,440	11,0332	1,4012
	SI ECV	11	79,582	10,8321	3,2660
Perímetro_cintura	NO ECV	62	99,68	7,794	,990
	SI ECV	11	101,00	6,826	2,058

Tabla 101. Contraste de medias entre las diferentes variables cuantitativas que siguen la distribución normal y su distribución según existencia o no de ECV previa,

Tras aplicar la prueba de Levene de igualdad de varianzas y ajustar la significación estadística según su resultado se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Prueba de muestras independientes

	Prueba T para la igualdad de medias						
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Inferior	Superior
Edad	-3,421	71	,001	-9,098	2,660	-14,401	-3,794
CT	2,116	71	,038	24,069	11,375	1,388	46,750
no_HDL	1,842	71	,070	20,017	10,869	-1,655	41,689
HDL	1,468	71	,147	4,052	2,760	-1,452	9,556
TSH	-,701	64	,486	-,14966	,21337	-,57592	,27660
GOT	-,130	71	,897	-,296	2,273	-4,829	4,236
GPT	,659	71	,512	2,825	4,289	-5,728	11,378
HbA1c	-2,615	67	,018	-,5044	,1929	-,8894	-,1193
Talla	-,057	71	,955	-,114	1,986	-4,074	3,847
Peso	-,500	71	,619	-1,3034	2,6077	-6,5031	3,8963
Perímetro de cintura	-2,261	71	,027	-3,971	1,756	-7,473	-,469

Tabla 102. Contraste de medias entre las diferentes variables cuantitativas que siguen la distribución normal y su distribución según la existencia o no de ECV previa.

Se observa que el p25-75 es mayor en pacientes con ECV en las cifras de TG máximos (p50 de 832 mg/dl vs 637,5 mg/dl), GGT (p50 de 36 mg/dl vs 32 mg/dl) glucosa (p50 de 106 mg/dl vs 101 mg/dl) y en el IMC (p50 de 29,05 kg/m² vs 27,73 kg/m²). Por el contrario, los sujetos sin ECV previa presentan un p25-75 mayor en las cifras TG (p50 de 254,5 mg/dl vs 185 mg/dl). Se objetivan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de TG que eran más bajos en sujetos con antecedente de evento cardiovascular previo.

Estadísticos

ECV			TG	TG_max	GGT	Glucosa	IMC
NO ECV	N	Válidos	62	62	60	62	62
		Perdidos	0	0	2	0	0
	Mediana		254,50	637,50	32,00	101,00	27,7300
	Percentiles	25	155,50	556,00	22,25	90,00	25,7600
		50	254,50	637,50	32,00	101,00	27,7300
		75	381,50	804,00	41,00	114,75	29,7500
SI ECV	N	Válidos	11	11	11	11	11
		Perdidos	0	0	0	0	0
	Mediana		185,00	832,00	36,00	106,00	29,0500
	Percentiles	25	132,00	654,00	28,00	103,00	24,8000
		50	185,00	832,00	36,00	106,00	29,0500
		75	216,00	986,00	71,00	130,00	29,7500

Tabla 103. Comparación de percentiles entre sujetos con antecedentes personales de ECV y sin ella respecto a las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal.

Estadísticos de contraste

	TG	TG_max	GGT	Glucosa	IMC
U de Mann-Whitney	211,000	243,500	253,500	251,000	326,500
W de Wilcoxon	277,000	2196,500	2083,500	2204,000	2279,500
Z	-2,005	-1,503	-1,216	-1,388	-,224
Sig. asintót. (bilateral)	,045	,133	,224	,165	,823

Tabla 104. Estadísticos de contraste entre las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal y el antecedente personal de ECV previa.

La distribución de antecedente personal de ECV previa según los distintos fenotipos de dislipemia pone de manifiesto que en ambos grupos el fenotipo predominante es el tipo IV. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Fenotipo			Total
			IV	V	II b	
ECV	NO ECV	Recuento	38	9	15	62
		% dentro de ECV	61,3%	14,5%	24,2%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	86,4%	81,8%	83,3%	84,9%
	SI ECV	Recuento	6	2	3	11
		% dentro de ECV	54,5%	18,2%	27,3%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	13,6%	18,2%	16,7%	15,1%
Total		Recuento	44	11	18	73
		% dentro de ECV	60,3%	15,1%	24,7%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 105. Relación entre antecedente de ECV y los distintos fenotipos de dislipemia.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,190	2	,909
Razón de verosimilitudes	,186	2	,911
Asociación lineal por lineal	,123	1	,726
N de casos válidos	73		

Tabla 106. Prueba de Chi cuadrado para la comparación entre los distintos fenotipos de dislipemia según la presencia o no de ECV previa.

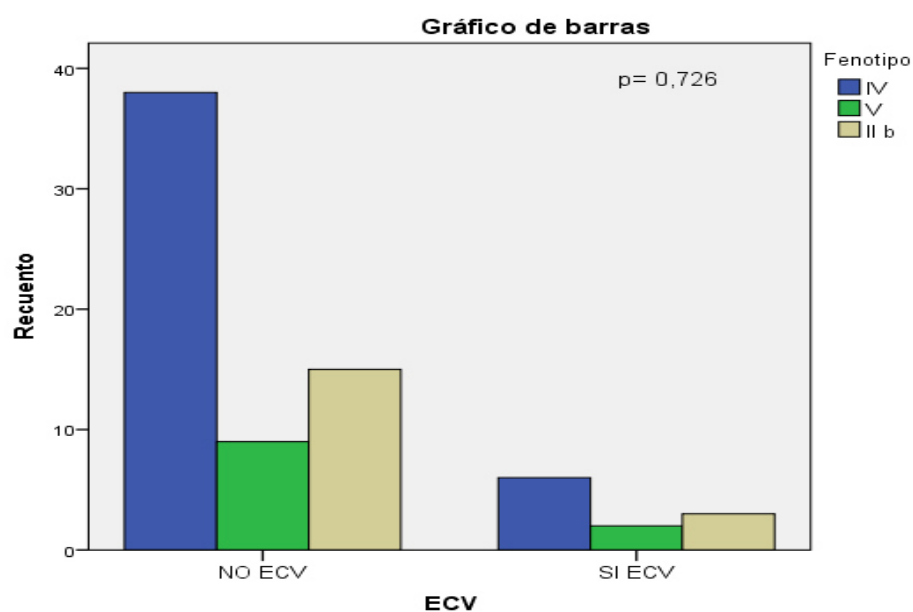


Figura 83. Distribución de fenotipos de dislipemia y ECV previa..

La comparación entre el antecedente de ECV previa y la existencia o no de sobrepeso revela que los sujetos sin antecedente de ECV tenían mayor tendencia al sobrepeso alcanzando diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Sobrepeso		Total
			NO	SI	
ECV	NO ECV	Recuento	10	52	62
		% dentro de ECV	16,1%	83,9%	100,0%
		% dentro de Sobrepeso	55,6%	94,5%	84,9%
	SI ECV	Recuento	8	3	11
		% dentro de ECV	72,7%	27,3%	100,0%
		% dentro de Sobrepeso	44,4%	5,5%	15,1%
Total	Recuento	18	55	73	
	% dentro de ECV	24,7%	75,3%	100,0%	
	% dentro de Sobrepeso	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 107. Relación entre ECV previo y sobrepeso.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16,109	1	,000		
Corrección por continuidad	13,207	1	,000		
Razón de verosimilitudes	13,872	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	15,889	1	,000		
N de casos válidos	73				

Tabla 108. Prueba de Chi cuadrado para la comparación de sobrepeso y su distribución según la existencia o no de ECV previa.

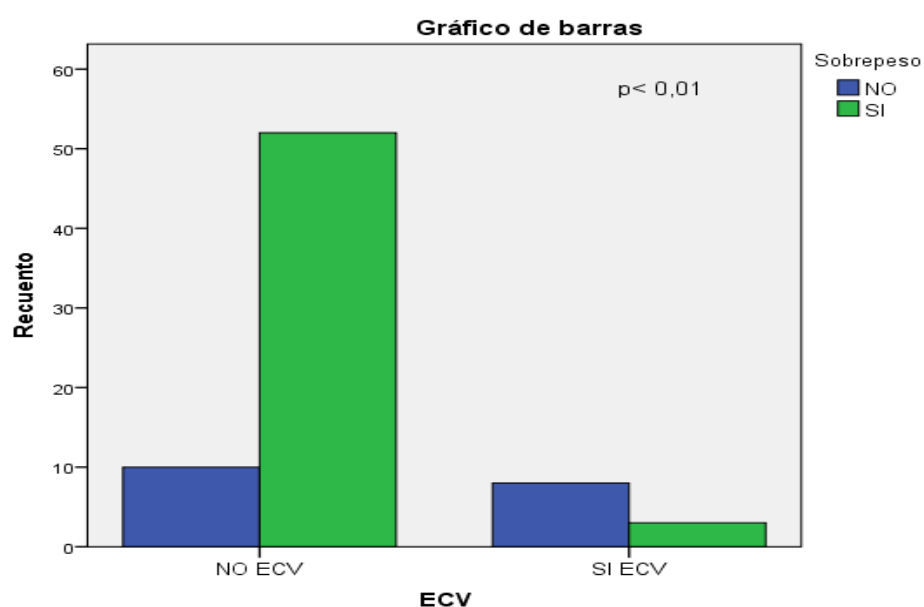


Figura 84. Distribución de ECV y sobrepeso.

La comparación entre ECV previo y el consumo de tratamiento hipolipemiante de fondo pone de manifiesto el predominio de sujetos tratados en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Tratamiento		Total
			Ningún tto	Algún tto	
ECV	NO ECV	Recuento	12	50	62
		% dentro de ECV	19,4%	80,6%	100,0%
		% dentro de Tratamiento	80,0%	86,2%	84,9%
	SI ECV	Recuento	3	8	11
		% dentro de ECV	27,3%	72,7%	100,0%
		% dentro de Tratamiento	20,0%	13,8%	15,1%
	Total	Recuento	15	58	73
		% dentro de ECV	20,5%	79,5%	100,0%
		% dentro de Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 109. Relación entre el antecedente de ECV previo y el consumo de tratamiento hipolipemiante.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,359	1	,549		
Corrección por continuidad	,038	1	,846		
Razón de verosimilitudes	,339	1	,561		
Estadístico exacto de Fisher				,686	,402
Asociación lineal por lineal	,354	1	,552		
N de casos válidos	73				

Tabla 110. Prueba de Chi cuadrado para la comparación entre el consumo de tratamiento hipolipemiante según la presencia o no de ECV previa.

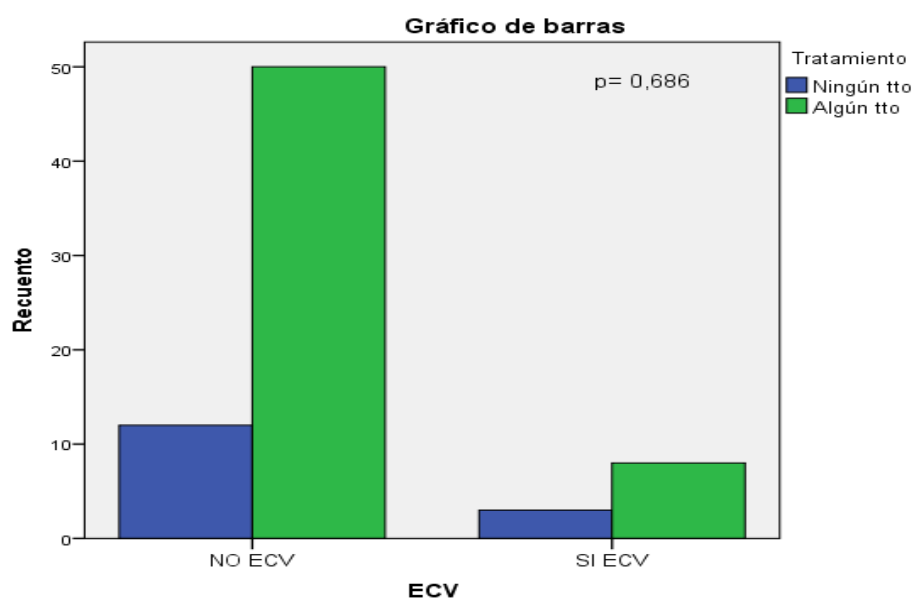


Figura 85. Distribución de ECV previa y consumo de fármacos hipolipemiantes.

4.4.5 Relación entre sobrepeso y otras variables del estudio

Al comparar las variables analizadas según la existencia o no de sobrepeso se objetiva que la edad, las concentraciones de TSH y de glucosa y la hemoglobina glicosilada son mayores en pacientes con sobrepeso. Por el contrario, las cifras de colesterol total, colesterol no HDL, colesterol HDL, GOT, GPT, talla, peso y perímetro de cintura son mayores en pacientes con normopeso

Estadísticos de grupo					
	DM	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	NO	55	54,02	11,828	1,595
	SI	18	63,72	9,706	2,288
CT	NO	55	222,58	50,165	6,764
	SI	18	197,89	42,026	9,906
no_HDL	NO	55	173,05	47,621	6,421
	SI	18	154,39	41,701	9,829
HDL	NO	55	49,53	11,935	1,609
	SI	18	43,50	10,165	2,396
TSH	NO	50	1,9322	,79125	,11190
	SI	16	2,0863	1,04463	,26116
GOT	NO	55	25,11	9,590	1,293
	SI	18	24,39	9,617	2,267
GPT	NO	55	29,35	19,673	2,653
	SI	18	26,56	11,977	2,823
Glucosa	NO	55	96,84	13,203	1,780
	SI	18	154,56	29,074	6,853
HbA1c	NO	51	5,498	,4226	,0592
	SI	18	6,828	,9119	,2149
Talla	NO	55	168,87	7,822	1,055
	SI	18	165,72	9,572	2,256
Peso	NO	55	78,704	11,0697	1,4926
	SI	18	74,889	10,3676	2,4437
Perímetro_cintura	NO	55	99,95	7,465	1,007
	SI	18	99,67	8,324	1,962

Tabla 111. Contraste de medias entre las diferentes variables cuantitativas que siguen la distribución normal y su distribución según existencia o no de sobrepeso.

Tras aplicar la prueba de Levene de igualdad de varianzas y ajustar la significación estadística según su resultado se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en el peso de los pacientes con sobrepeso.

Prueba de muestras independientes							
	Prueba T para la igualdad de medias						
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Inferior	Superior
Edad	,507	71	,614	1,667	3,286	-4,885	8,218
CT	-,881	71	,381	-11,789	13,377	-38,462	14,884
no_HDL	-1,221	71	,226	-15,421	12,627	-40,598	9,756
HDL	1,141	71	,258	3,632	3,184	-2,717	9,981
TSH	-1,787	64	,079	-,43087	,24107	-,91247	,05072
GOT	,629	71	,532	1,634	2,600	-3,550	6,819
GPT	,272	71	,787	1,339	4,932	-8,494	11,173
HbA1c	-,830	67	,410	-,1923	,2318	-,6550	,2703
Talla	-,706	71	,483	-1,602	2,270	-6,128	2,924
Peso	-2,193	71	,032	-6,3587	2,8992	-12,1396	-,5778
Perímetro de cintura	-1,876	71	,065	-3,818	2,036	-7,877	,241

Tabla 112. Contraste de medias entre las diferentes variables cuantitativas que siguen la distribución normal y su distribución según la existencia o no de sobrepeso.

Se observa que el p25-75 es mayor en personas con sobrepeso en las cifras de TG (p50 de 256 mg/dl vs 178 mg/dl), TG máximos (p50 de 665 mg/dl vs 664 mg/dl), glucosa (p50 de 103 mg/dl vs 102,5 mg/dl e IMC (p50 de 28,37 kg/m² vs 24,39 kg/m²). Por el contrario, los pacientes con normopeso presentan cifras mayores de GGT (p50 de 35 mg/dl vs 32 mg/dl). Se objetivan diferencias estadísticamente significativas en el IMC.

Estadísticos

Sobrepeso			TG	TG_max	GGT	Glucosa	IMC
NO	N	Válidos	18	18	17	18	18
		Perdidos	0	0	1	0	0
	Mediana		178,00	654,00	35,00	102,50	24,3950
	Percentiles	25	137,75	575,75	27,00	90,00	23,7250
		50	178,00	654,00	35,00	102,50	24,3950
		75	280,50	860,25	52,00	107,25	29,4750
SI	N	Válidos	55	55	54	55	55
		Perdidos	0	0	1	0	0
	Mediana		256,00	665,00	32,00	103,00	28,3700
	Percentiles	25	157,00	550,00	22,00	91,00	26,3600
		50	256,00	665,00	32,00	103,00	28,3700
		75	374,00	856,00	42,75	134,00	29,7600

Tabla 113. Comparación de percentiles entre sujetos con sobrepeso respecto a las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal.

Estadísticos de contraste

	TG	TG_max	GGT	Glucosa	IMC
U de Mann-Whitney	346,500	492,000	400,000	415,500	273,500
W de Wilcoxon	517,500	2032,000	1885,000	586,500	444,500
Z	-1,901	-,038	-,795	-1,018	-2,836
Sig. asintót. (bilateral)	,057	,969	,426	,309	,005

Tabla 114. Estadísticos de contraste entre las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal y el sobrepeso.

La distribución de sobrepeso según los distintos fenotipos de dislipemia pone de manifiesto que en ambos grupos el fenotipo predominante es el tipo IV. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Fenotipo			Total
			IV	V	II b	
Sobrepeso	NO	Recuento	12	2	4	18
		% dentro de Sobrepeso	66,7%	11,1%	22,2%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	27,3%	18,2%	22,2%	24,7%
	SI	Recuento	32	9	14	55
		% dentro de Sobrepeso	58,2%	16,4%	25,5%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	72,7%	81,8%	77,8%	75,3%
Total		Recuento	44	11	18	73
		% dentro de Sobrepeso	60,3%	15,1%	24,7%	100,0%
		% dentro de Fenotipo	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 115. Relación entre sobrepeso y los distintos fenotipos de dislipemia.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,468	2	,791
Razón de verosimilitudes	,483	2	,786
Asociación lineal por lineal	,254	1	,614
N de casos válidos	73		

Tabla 116. Prueba de Chi cuadrado para la comparación entre los distintos fenotipos de dislipemia según la presencia o no de sobrepeso.

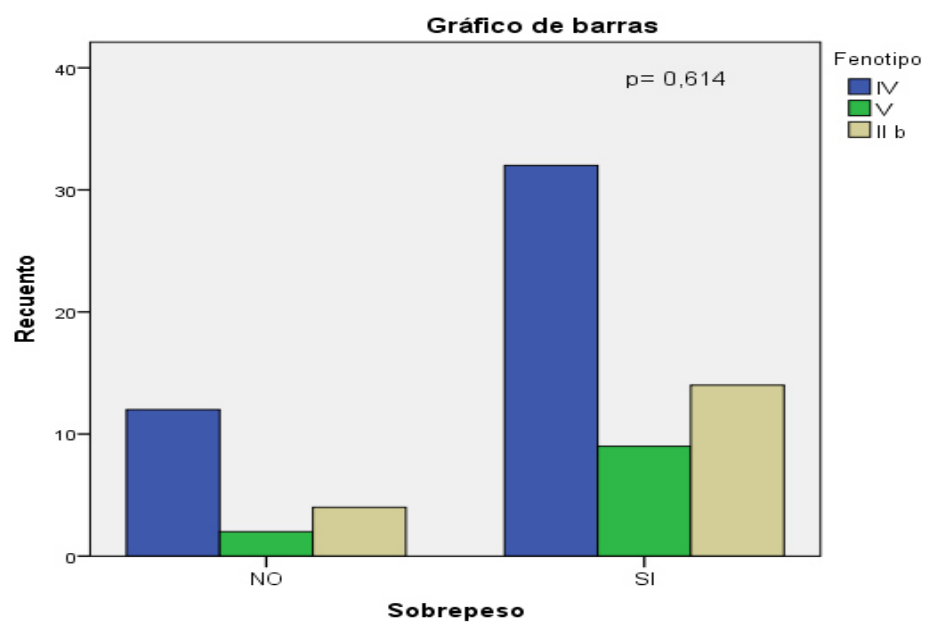


Figura 86. Distribución de fenotipos de dislipemia y sobrepeso.

La comparación entre sobrepeso y el consumo de tratamiento hipolipemiante de fondo pone de manifiesto el predominio de sujetos tratados en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia

			Tratamiento		Total
			Ningún tto	Algún tto	
Sobrepeso	NO	Recuento	6	12	18
		% dentro de Sobrepeso	33,3%	66,7%	100,0%
		% dentro de Tratamiento	40,0%	20,7%	24,7%
	SI	Recuento	9	46	55
		% dentro de Sobrepeso	16,4%	83,6%	100,0%
		% dentro de Tratamiento	60,0%	79,3%	75,3%
Total	Recuento	15	58	73	
	% dentro de Sobrepeso	20,5%	79,5%	100,0%	
	% dentro de Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 117. Relación entre sobrepeso y el consumo de tratamiento hipolipemiante.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,392	1	,122		
Corrección por continuidad	1,466	1	,226		
Razón de verosimilitudes	2,218	1	,136		
Estadístico exacto de Fisher				,177	,115
Asociación lineal por lineal	2,359	1	,125		
N de casos válidos	73				

Tabla 118. Prueba de Chi cuadrado para la comparación entre el consumo de tratamiento hipolipemiante según la presencia o no de sobrepeso.

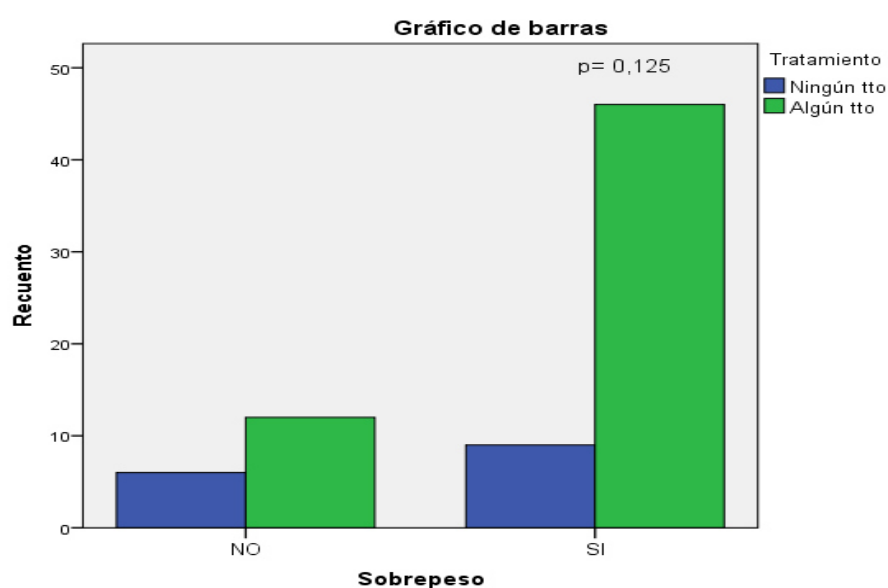


Figura 87. Distribución de sobrepeso y consumo de fármacos hipolipemiantes.

4.4.6 Relación entre fenotipos de dislipemia y otras variables del estudio

Al comparar las variables analizadas según los distintos fenotipos de dislipemia se observa que el fenotipo IV presenta una edad media mayor así como una mayor concentración en las cifras de colesterol HDL. El fenotipo V se asocia a unas mayores concentraciones en los niveles de TSH y de Hemoglobina glicosilada así como mayor talla y peso. El fenotipo IIb presenta una mayor concentración en las cifras de colesterol total, de colesterol no HDL, de GOT y GPT así como un mayor perímetro de cintura

Estadísticos de grupo

	DM	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	NO	55	54,02	11,828	1,595
	SI	18	63,72	9,706	2,288
CT	NO	55	222,58	50,165	6,764
	SI	18	197,89	42,026	9,906
no_HDL	NO	55	173,05	47,621	6,421
	SI	18	154,39	41,701	9,829
HDL	NO	55	49,53	11,935	1,609
	SI	18	43,50	10,165	2,396
TSH	NO	50	1,9322	,79125	,11190
	SI	16	2,0863	1,04463	,26116
GOT	NO	55	25,11	9,590	1,293
	SI	18	24,39	9,617	2,267
GPT	NO	55	29,35	19,673	2,653
	SI	18	26,56	11,977	2,823
Glucosa	NO	55	96,84	13,203	1,780
	SI	18	154,56	29,074	6,853
HbA1c	NO	51	5,498	,4226	,0592
	SI	18	6,828	,9119	,2149
Talla	NO	55	168,87	7,822	1,055
	SI	18	165,72	9,572	2,256
Peso	NO	55	78,704	11,0697	1,4926
	SI	18	74,889	10,3676	2,4437
Perímetro_cintura	NO	55	99,95	7,465	1,007
	SI	18	99,67	8,324	1,962

Tabla 119. Contraste de medias entre las diferentes variables cuantitativas que siguen la distribución normal y su distribución según los distintos fenotipos de dislipemia

Tras aplicar el test estadístico ANOVA se observan diferencias estadísticamente en las cifras de colesterol total y colesterol no HDL (ambas más altas en sujetos con fenotipo IIb) así como en las de colesterol HDL (más alta en sujetos con fenotipo IV)

ANOVA de un factor						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad	Inter-grupos	701,340	2	350,670	2,522	,088
	Intra-grupos	9732,331	70	139,033		
	Total	10433,671	72			
CT	Inter-grupos	91844,643	2	45922,322	39,039	,000
	Intra-grupos	82341,604	70	1176,309		
	Total	174186,247	72			
no_HDL	Inter-grupos	91676,605	2	45838,302	49,313	,000
	Intra-grupos	65067,477	70	929,535		
	Total	156744,082	72			
HDL	Inter-grupos	817,235	2	408,618	3,135	,050
	Intra-grupos	9123,641	70	130,338		
	Total	9940,877	72			
TSH	Inter-grupos	2,444	2	1,222	1,715	,188
	Intra-grupos	44,890	63	,713		
	Total	47,334	65			
GOT	Inter-grupos	108,660	2	54,330	,591	,557
	Intra-grupos	6436,673	70	91,952		
	Total	6545,333	72			
GPT	Inter-grupos	978,517	2	489,258	1,525	,225
	Intra-grupos	22463,922	70	320,913		
	Total	23442,438	72			
HbA1c	Inter-grupos	,045	2	,023	,032	,969
	Intra-grupos	46,546	66	,705		
	Total	46,591	68			
Talla	Inter-grupos	154,157	2	77,079	1,114	,334
	Intra-grupos	4842,172	70	69,174		
	Total	4996,329	72			
Peso	Inter-grupos	229,709	2	114,854	,956	,389
	Intra-grupos	8412,041	70	120,172		
	Total	8641,750	72			
Perímetro_cintura	Inter-grupos	53,491	2	26,746	,453	,638
	Intra-grupos	4134,399	70	59,063		
	Total	4187,890	72			

Tabla 120. Contraste de medias entre las diferentes variables cuantitativas que siguen la distribución normal y su distribución según los distintos fenotipos de dislipemia.

Se observa que el p25-75 es mayor en personas con fenotipo IIb en las cifras de TG (p50 de 333,5 mg/dl) y GGT (p50 de 35 mg/dl). Por el contrario los sujetos con fenotipo V presentan mayores niveles de TG máximos (p50 de 1410 mg/dl), de glucosa (p50 de 105 mg/dl) y de IMC (p50 de 28,8 kg/m²). Se objetivan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de TG (mayores en fenotipo IIb) y el máximo histórico interindividual de TG (mayor en sujetos fenotipo V).

Estadísticos			TG	TG_max	GGT	Glucosa	IMC
IV	N	Válidos	44	44	43	44	44
		Perdidos	0	0	1	0	0
	Mediana		210,50	629,50	28,00	102,50	27,3250
	Percentiles	25	139,50	549,25	21,00	92,25	25,5125
		50	210,50	629,50	28,00	102,50	27,3250
		75	293,50	734,50	53,00	116,25	29,7450
V	N	Válidos	11	11	11	11	11
		Perdidos	0	0	0	0	0
	Mediana		253,00	1410,00	34,00	105,00	28,8800
	Percentiles	25	134,00	1086,00	22,00	86,00	26,4700
		50	253,00	1410,00	34,00	105,00	28,8800
		75	434,00	1736,00	40,00	134,00	29,7600
II b	N	Válidos	18	18	17	18	18
		Perdidos	0	0	1	0	0
	Mediana		333,50	648,50	35,00	94,50	28,7300
	Percentiles	25	228,00	542,25	31,50	88,75	25,5625
		50	333,50	648,50	35,00	94,50	28,7300
		75	466,50	786,25	41,00	112,00	29,8075

Tabla 121. Comparación de percentiles entre los distintos fenotipos de dislipemia en las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal.

Estadísticos de contraste					
	TG	TG_max	GGT	Glucosa	IMC
Chi-cuadrado	9,733	25,436	1,725	1,217	,795
gl	2	2	2	2	2
Sig. asintót.	,008	,000	,422	,544	,672

Tabla 122. Estadísticos de contraste entre las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal y los distintos fenotipos de dislipemia

La comparación entre los distintos fenotipos de dislipemia respecto a los genotipos de APOE pone de manifiesto que en ambos grupos el genotipo E3/E3 es el más frecuente siendo el genotipo E4/E4 el menos frecuente (solo lo presentaba un paciente de los estudiados y tenía normopeso). No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla de contingencia Fenotipo * Genotipo_ApoE

			Genotipo_ApoE					Total
			E2/3	E3/3	E3/4	E4/4	E2/4	
Fenotipo	IV	Recuento	11	24	6	1	2	44
		% dentro de Fenotipo	25,0%	54,5%	13,6%	2,3%	4,5%	100,0%
		% dentro de Genotipo_ApoE	78,6%	57,1%	50,0%	100,0%	50,0%	60,3%
	V	Recuento	1	8	2	0	0	11
		% dentro de Fenotipo	9,1%	72,7%	18,2%	0,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Genotipo_ApoE	7,1%	19,0%	16,7%	0,0%	0,0%	15,1%
	II b	Recuento	2	10	4	0	2	18
		% dentro de Fenotipo	11,1%	55,6%	22,2%	0,0%	11,1%	100,0%
		% dentro de Genotipo_ApoE	14,3%	23,8%	33,3%	0,0%	50,0%	24,7%
Total	Recuento	14	42	12	1	4	73	
	% dentro de Fenotipo	19,2%	57,5%	16,4%	1,4%	5,5%	100,0%	
	% dentro de Genotipo_ApoE	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 123. Relación entre sobrepeso y el consumo de tratamiento hipolipemiante.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,464	8	,707
Razón de verosimilitudes	6,310	8	,613
Asociación lineal por lineal	1,834	1	,176
N de casos válidos	73		

Tabla 124. Prueba de Chi cuadrado para la comparación entre los diferentes fenotipos de dislipemia y los genotipos de APOE.

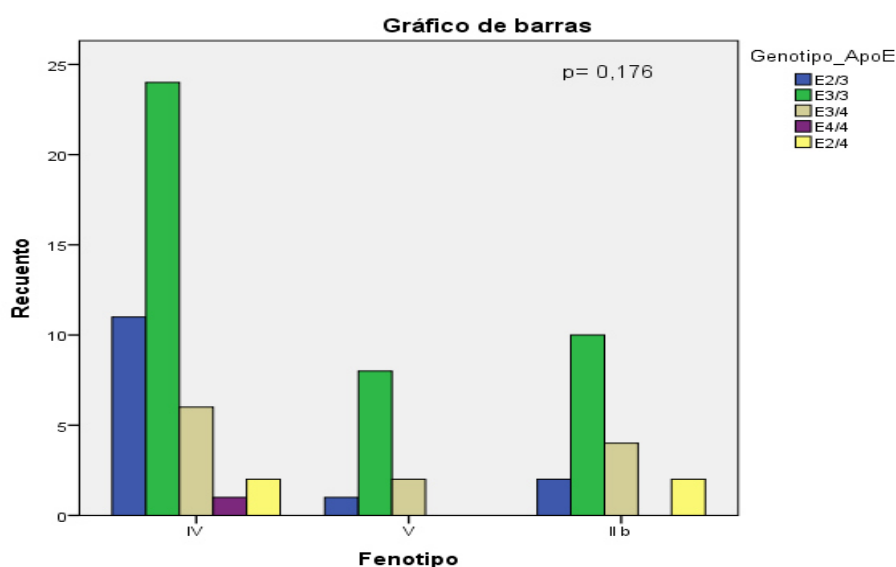


Figura 88. Distribución de fenotipos de dislipemia y genotipos de APOE.

Discusión

5. DISCUSIÓN

A pesar de la facilidad de determinar las concentraciones séricas de TG mediante una bioquímica rutinaria y que la HTG constituye uno de los principales tipos de dislipemia con su más que contrastada relación con diversas entidades nosológicas como la enfermedad cardiovascular, la DM, la pancreatitis y la esteatosis hepática, sus bases etiopatogénicas no están a fecha actual del todo dilucidadas y, de hecho, apenas existen estudios que analicen la frecuencia de HTG grave en población general y que además profundicen en sus bases genéticas. Todo lo anteriormente expuesto es posiblemente consecuencia de la variabilidad interindividual en las concentraciones de TG; de la enorme dificultad para determinar si son HTG primarias ó HTG secundarias, ya que muchas veces son varios los factores que confluyen en su patogénesis; de su más que probable carácter poligénico así como el elevado coste económico y de recursos técnicos y humanos para su correcta caracterización genética. Precisamente fue esta escasez de estudios en población general las que llevaron a plantear este trabajo a través la hipótesis de que gran parte de las HTG graves primarias atendidas en un centro de salud por parte de los médicos de Atención Primaria son debidas a la presencia de mutaciones en genes candidatos conocidos buscando dar respuesta a tres preguntas básicas que se fijaron como objetivos principales: ¿cuál es la frecuencia poblacional de HTG grave en población general?, ¿cuál es la frecuencia de HTG primaria en población general? y ¿cuál es la frecuencia de mutaciones en los genes de *LPL*, *APOA5* y *LMFI*?

El *primer objetivo* era determinar la frecuencia grave de HTG en población general. Si tenemos en cuenta la población > 18 años los resultados arrojaron una frecuencia de HTG grave de 1,049%; mientras que si se tiene en cuenta únicamente la población objeto de este estudio; es decir, aquellos con edades comprendidas entre los 18 y los 80 la frecuencia sería de 1,042%. No existen estudios españoles similares con los que comparar nuestros resultados aunque sí alguno transversal sobre población general norteamericana donde hablan de una frecuencia poblacional del 1,7% de sujetos con criterios de HTG grave¹²⁸. Considero sus resultados bastante similares

a los este trabajo, máxime teniendo en cuenta las diferencias existentes en los hábitos de vida entre la población española y americana, predominando una mayor tendencia a la obesidad en los residentes en Estados Unidos como consecuencia del sedentarismo y de sus peores hábitos nutricionales, lo que podría causar un incremento en las HTG secundarias o en su defecto ser el sustrato necesario para la manifestación de las primarias. De hecho, las diferencias poblacionales al comparar los niveles séricos de TG de individuos de distintos lugares geográficos ya se han descrito con anterioridad. Un ejemplo muy representativo se obtiene al comparar el 1,7% de frecuencia poblacional estimada de HTG grave en población caucásica de ascendencia norteamericana frente al 9% obtenido al referirse exclusivamente al subgrupo de varones residentes en Estados Unidos de origen mejicano con edad comprendida entre los 40 y los 60 años ¹²⁹.

El *segundo objetivo* era delimitar la frecuencia de HTG primaria grave en la población general. Las HTG primarias se definen como aquellas en las que las alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas son la principal manifestación de la enfermedad y son consecuencia directa de la alteración de los genes y proteínas que regulan el metabolismo lipídico mientras que aquellos casos en los que el exceso sérico de TG se deba primordialmente a causas ambientales o a la existencia de otra enfermedad previa subyacente se clasifican como HTG secundarias. De los 211 sujetos que en algún momento tuvieron concentraciones séricas de TG >500 mg/dl, 92 no presentaban ninguno de los criterios de exclusión prefijados y que definen las causas de HTG secundaria por lo que a priori pueden considerarse como de origen primario. Eso se traduce en una frecuencia de HTG primaria de 43,6% en el presente trabajo, cifras un poco por debajo de las presentes en otros estudios realizados en España²⁵ que hablan de frecuencias de hasta un 54%, si bien es cierto que estos resultados provienen de población atendida en Unidades de Lípidos y no en población general, lo cual puede suponer un sesgo de selección, ya que en dicha muestra la prevalencia de HTG grave es mayor al 21%, porcentaje mucho mayor que el observado en población general (1,049% en este trabajo y 1,7% en población norteamericana). De las formas de HTG secundaria, que en este trabajo suponen el 56,4% de los casos, las

etiologías más frecuentes fueron la obesidad, con 41 casos (41,1%); la DM tipo 2 mal controlada con Hb1Ac >8%, con 31 casos, (26,05%); el consumo excesivo de alcohol definiendo a éste como el consumo diario >30 gr en varones y de 20 gr en mujeres, con 15 casos (14,28%); el hipotiroidismo, con 7 casos (5,8%) y el consumo de determinados fármacos, con 3 casos (2,52%). Estas etiologías concuerdan con las descritas en otros estudios sobre población con HTG severa ¹³⁰.

El *tercer objetivo* era determinar la frecuencia de mutaciones patogénicas en los genes de *LPL*, *APOA5* y *LMF1* en sujetos con HTG grave primaria. De los 73 pacientes incluidos en el presente trabajo, 10 han presentado alguna mutación significativa en los genes de *LPL* (3 sujetos), de *APOA5* (2 sujetos) y de *LMF1* (5 sujetos). Eso supone que el 13,69% de la muestra presentaba alguna mutación causal de enfermedad, resultados similares a los arrojados por un estudio realizado sobre 110 sujetos con HTG grave analizando variantes raras en los genes de *LPL*, *APOA5* y *APOC2*, obteniendo una frecuencia de mutaciones del 10,9% ¹³¹. Cabe destacar la presencia de 2 mutaciones halladas en este proyecto que no han sido descritas con anterioridad: p.Leu173Pro, localizada en el exón 4 de *APOA5* y que genera un cambio de aminoácido que es dañino tras el análisis bioinformático y c.1488+1 G>A que provoca un cambio de splicing y que se localiza en el intrón 6 del gen de *LPL*. Además de las mutaciones anteriormente citadas se han encontrado un total de 28 variantes y polimorfismos relacionados con la HTG: 10 para el gen de *LPL*, 7 para el gen de *APOA5* y 11 para *LMF1*.

Una de las principales virtudes de este proyecto es, además del haber conseguido el cumplimiento de los objetivos propuestos, la escasez de trabajos en la literatura basados en población general española y que a su vez permitan dar respuesta a las 3 preguntas antes planteadas: frecuencia de HTG grave en población general, frecuencia de HTG primarias y frecuencia de mutaciones en los genes *LPL*, *APOA5* y *LMF1*. Otra ventaja radica en el exhaustivo análisis realizado a la población mayor de edad del centro de salud de La Almozara mediante diferentes estrategias de búsqueda consiguiendo captar así a 211 personas que habían presentado en alguna ocasión cifras séricas de TG>500 mg/dl y que hubieran consultado a su

Médico de Atención Primaria por ese mismo motivo. Además, de esos 211 tan sólo hubo 19 pérdidas, lo que supone que finalmente fueron incluidos el 80% del total de los pacientes con criterios de HTG grave de probable origen primario detectados. Así tenemos que 2 fueron excluidos por ser familiares de otros sujetos a estudio, 3 pacientes no se incluyeron por razones éticas, ya que se encontraban en un estadio avanzado de una enfermedad terminal sin posibilidad de tratamiento activo y con una esperanza de vida inferior a los 6 meses; 5 personas se negaron a firmar el consentimiento informado y fue imposible contactar con otros 9 por cambio de residencia o por no disponer de su número de teléfono en la base de datos del Centro de Salud.

Entre las posibles limitaciones de este trabajo cabe destacar la imposibilidad de analizar a toda la población adscrita al CS La Almozara por la limitación de recursos económicos, técnicos y humanos, y considerarse innecesario para los objetivos al disponer de la información pormenorizada de lípidos y consumo de fármacos. Reseñar también que, debido a las características de la muestra y a los objetivos planteados, los datos referentes a las cifras máximas históricas de TG son en su mayoría de carácter retrospectivo.

5.1 ECV:

Si atendemos a las comorbilidades y resultados de laboratorio obtenidos frente a otros trabajos realizados sobre población general con umbrales de riesgo así como con características de edad y de distribución de sexo similares, concretamente el estudio Ibermutuamur²⁹, se pueden encontrar algunas diferencias llamativas que posiblemente estén íntimamente relacionadas con los niveles de TG mínimos delimitados para ser incluido en el presente proyecto. Ambos estudios presentan rangos de edades y de distribución por sexo similares: de 18 a 79 en este trabajo con un 79% de varones y de 16 a 74 con un 73,1% de varones en Ibermutuamur. Lo primero que llama la atención son las diferencias en las frecuencias de ECV, entendiendo a ésta como la presencia de un diagnóstico previo de cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica. Es de sobra conocido que la ECV es la primera causa

de muerte en los países occidentales y que la dislipemia, junto con la HTA, constituye el FRCV mayor más frecuentemente observado en la población asistida en atención primaria. El adecuado control de la dislipemia es fundamental en la prevención de la ECV, ya que su tratamiento ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular especialmente en los individuos que ya han sufrido un evento o manifiestan un riesgo cardiovascular ¹³². Sin embargo, durante muchos años, ha existido gran controversia acerca de si la HTG constituía por si sola un FRCV o si por el contrario tan sólo era un peldaño más de la escalera hacia la enfermedad cardiovascular, ya que los sujetos con HTG suelen asociar sobrepeso, sedentarismo, malos hábitos nutricionales y DM tipo 2. No obstante, en la actualidad no existe ninguna duda que la HTG es un FRCV independiente que presenta, eso sí, una fuerte asociación con otros factores definitorios del síndrome metabólico ⁶⁵⁻⁶⁸. En nuestra población de varones hipertrigliceridémicos hubo una frecuencia de ECV del 19% mientras que en el estudio Ibermutuamur la frecuencia global de ECV en el sexo masculino fue de tan solo el 0,9%. Estas diferencias encontradas podrían ser explicadas fundamentalmente por las diferencias en las concentraciones séricas de TG entre ambas poblaciones ya que ninguno de los sujetos incluidos presentaba obesidad (IMC>30 kg/m²) o una DM pésimamente controlada (Hb1Ac>8%). Por lo tanto, el presente trabajo se suma también a reafirmar el papel protagonista que tienen los TG en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular¹³³.

5.2 HTA

Otro de los factores de riesgo cardiovascular mayores analizados en este proyecto es la HTA, que constituye una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo hasta el punto de ser considerada como uno de los problemas más importantes de salud pública, especialmente en los países desarrollados, afectando, de manera estimada, a 972 millones de personas a nivel mundial ¹³⁴. Se trata de una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión sanguínea que a largo plazo producen lesiones orgánicas específicas. Aunque no hay un umbral estricto que permita definir el límite entre el

riesgo y la seguridad, de acuerdo con consensos internacionales, una presión sistólica sostenida por encima de 140 mm de Hg o una presión diastólica sostenida mayor de 90 mm de Hg, están asociadas con un aumento medible del riesgo de aterosclerosis y por lo tanto, se considera como una HTA clínicamente significativa¹³⁵.

En el presente proyecto se definió como hipertenso a todo aquel que presentara con anterioridad un diagnóstico médico de HTA. Así tenemos que el 42,5% de los sujetos estudiados tenían HTA, cifras un poco por debajo del 48% aportado por un trabajo reciente de la Sociedad Española de Arterioesclerosis, también en sujetos con HTG¹³⁰. Estas diferencias podrían ser explicadas por las diferencias del peso¹³⁶ entre las poblaciones, ya que la obesidad constituye un factor de riesgo en la génesis de la HTA. En este trabajo la obesidad fue criterio de exclusión mientras que 35% de los sujetos del trabajo de la Sociedad Española de Arterioesclerosis presentan un IMC>30 kg/m².

5.3 DM:

La DM constituye otro de los FRCV clásicos y su presencia está asociada a una serie de complicaciones a largo plazo que implican disfunción y daño a nivel multiorgánico suponiendo un notable gasto sanitario. Se estima una prevalencia en población general del 4-6% con un pico de edad máximo a los 60-70 años y su relación con la HTG está definida desde hace tiempo, por lo que es otro de los parámetros que se han analizado en este trabajo.

Se consideró como diabético a todo aquel que tuviera con anterioridad un diagnóstico médico de DM y/o que presentará tratamiento de base con antidiabéticos orales y/o insulina independientemente de las cifras de glucemia actuales.

A la hora de definir los criterios de inclusión y exclusión, se tomó la determinación de incluir sujetos diabéticos siempre y cuando no presentarán un mal control glucémico definiendo como mal control la presencia de cifras de hemoglobina glicosilada superiores al 8% en controles previos a la analítica sanguínea realizada para el estudio. El porqué no se decidió excluir directamente a los pacientes diabéticos es debido a que además de los trastornos del

metabolismo de la glucosa que caracterizan a la DM, en los pacientes diabéticos suelen asociarse cambios en el patrón de los lípidos séricos que constituyen la llamada dislipemia diabética y que constituye un importante riesgo desde el punto de vista vascular. Es característica la elevación de los TG séricos, una concentración baja de colesterol HDL, el predominio de LDL pequeñas y densas y lipemia postprandial excesiva ⁹⁹. De tal manera que podemos decir que existe una relación directa entre DM tipo 2 y TG: la DM tipo 2 empeora el perfil lipídico aumentando las concentraciones séricas de TGs y éstos a su vez empeoran el perfil glucémico. En el presente trabajo, el 24,7% de los sujetos eran diabéticos, cifras muy por encima del 16,9% arrojado en el estudio DRECE sobre población general ³¹ e inferiores al 31,2% de los pacientes con TG >1000 mg/dl del trabajo de la Sociedad Española de Arterioesclerosis ¹³⁰. De la comparación entre los 3 estudios se puede comprobar que los sujetos con TG elevados presentan una mayor frecuencia de DM y que ésta a su vez presenta una relación directamente proporcional con los niveles de TG.

Además del antecedente personal de DM o no, en el presente trabajo también se realizó la determinación de las cifras de glucemia basales, con mediana de 103 mg/dl y un rango de 132 y de hemoglobina glicosilada con cifras medias de $5,845\% \pm 0,82$, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en su distribución según sexos ($p= 0,416$ y $p=0,524$ respectivamente). Así tenemos que 7 sujetos (9,5%) presentan cifras entre los 110 y los 125 mg/dl (rango de glucemia basal alterada) y que 16 personas (21,91%) tienen valores superiores a los 126 mg/dl (rango clínico de DM). Estos resultados son sensiblemente superiores a los obtenidos en la población general del estudio Ibermutuamur ²⁹, donde el 3,8 % presentaban cifras en rango de glucemia basal alterada mientras que el 2,4% estaba en rango de DM, lo que parece reafirmar aún más la asociación entre DM e HTG ⁴⁸.

5.4 Pancreatitis

Una de las patologías con las que más frecuentemente se ha relacionado a la HTG es la pancreatitis. Se trata de un proceso inflamatorio reversible de la glándula pancreática que cursa con edema intersticial en sus formas clínicas más leves y con complicaciones locales tales como necrosis, pseudoquistes, abscesos y fístulas e incluso con fracaso multiorgánico en sus formas más graves. Su pronóstico es muy variable dependiendo de la gravedad, con un 5% de mortalidad global pudiendo llegar hasta el 50% en las pancreatitis necrotizantes sobreinfectadas, lo que demuestra la elevada mortalidad y morbilidad de esta complicación.

En el presente trabajo tan solo un paciente tenía antecedentes personales de pancreatitis, lo que supone una frecuencia del 1,36%, cifra muy inferior a la descrita en el trabajo de la Sociedad Española de Arterioesclerosis ¹³⁰, donde la frecuencia es de aproximadamente el 10%. Estas diferencias pueden atribuirse a numerosas razones. La primera de ellas es debido a las numerosas etiologías de la PA. La HTG supone la tercera causa de PA en orden de frecuencia tras el alcohol y la litiasis biliar suponiendo del 1-4% del total de casos ⁸⁴. En este trabajo se excluyeron todas aquellas personas que presentaban un hábito enólico moderado (consumo diario de alcohol >30 gr/día en varones y de 20 gr/día en mujeres) por lo que se elimina una de las principales causas potenciales de PA.

Otro factor que puede justificar la menor frecuencia de casos de PA en la presente muestra respecto a la de sujetos con HTG severas de las Unidades de lípidos de la Sociedad Española de Arterioesclerosis es la frecuencia de sujetos con cifras de TG >1000 mg/dl (17,8% y 100% respectivamente), ya que definir cuál es la concentración de TG a partir de la que existe un riesgo real de desarrollar pancreatitis secundaria a la HTG es algo aún debatido entre los expertos. A mediados de la década de los 80, se determinó que cifras de TG superiores a los 500 mg/dl constituían el umbral a partir del cual existía riesgo de desarrollar PA secundaria a HTG ¹³⁷. Sin embargo, a pesar de que la recomendación de iniciar el tratamiento a partir de 500mg/dl para prevenir episodios de pancreatitis está ampliamente aceptada, es actualmente cuestionada por distintos autores y grupos de expertos que sustentan la cifra de 2000mg/dl como el límite a

partir del que se inicia el riesgo real de desarrollar pancreatitis¹³⁸; cifras alcanzada únicamente por 2 sujetos en este estudio (2,73%). No obstante, también hay que tener en cuenta que la mayoría de casos de HTG muy grave (TG>1000 mg/dl) ocurren en pacientes que habitualmente mantienen unas concentraciones de TG moderadamente elevadas y que presentan episodios de exacerbación del trastorno debido a factores agravantes como son las transgresiones dietéticas, el aumento de peso corporal, el consumo de alcohol o la DM. Así pues, los pocos casos de HTG muy grave y la exclusión de sujetos alcohólicos podrían justificar la baja frecuencia de PA en los sujetos hipertrigliceridémicos de este estudio.

5.5 Obesidad

La obesidad es otra de las entidades nosológicas fuertemente relacionadas con la HTG. Se trata de una enfermedad crónica multifactorial de gran trascendencia sociosanitaria y económica que constituye un importante problema de salud pública por su alto grado de morbilidad, especialmente cuando es de distribución central, mostrando importante asociación con otras entidades clínicas como la HTA, la DM, la dislipemia y la aterosclerosis¹³⁹. Desde un punto de vista objetivo, se define como obesidad la presencia de un IMC >30 kg/m² mientras que si el IMC está comprendido entre los 25 y los 29,9 kg/m² se considera sobrepeso¹⁴⁰.

El objetivo principal de este proyecto era estudiar los sujetos con HTG primaria grave, por lo se definió como criterio de exclusión la existencia de un IMC > 30 kg/m², de tal manera que ninguno de los 73 pacientes estudiados presentaba criterios clínicos de obesidad, ya que en ese caso su HTG muy posiblemente sería de origen secundario. No obstante, 55 de ellos (75,3%) tenían sobrepeso, cifra muy superior al 38,5% obtenido en la población general del estudio Ibermutuamur²⁹. Así pues, los resultados de este trabajo afianzan aún más la ya descrita relación entre obesidad e HTG⁵⁰.

5.6 Perímetro de cintura:

Un factor muy importante y que cada vez está cobrando más importancia es la “cintura hipertrigliceridémica” por su papel identificador clínico de personas con un perfil cardiometabólico deteriorado y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y/o DM. Se ha definido la cintura hipertrigliceridémica como un perímetro de cintura > 90 centímetros en varones con cifras de TG > 177 mg/dl y un perímetro de 85 centímetros o más en mujeres además de TG > 133 mg/dl ⁸¹ ó \geq de 102 cms en varones o de ≥ 88 cms en mujeres en caso de disponer de una determinación de TG.

Los varones con HTG de este trabajo presentan unas cifras medias de perímetro de cintura de $100,78 \pm 6,829$ desviaciones estándar y las mujeres de $96,40 \text{ cm} \pm 9,642$ desviaciones estándar. Las cifras de ambos sexos son sensiblemente superiores a las obtenidas en población general en el estudio Ibermutuamur ²⁹: $92,1 \pm 11,3$ desviaciones estándar en varones y $77,7 \pm 10,5$ desviaciones estándar en mujeres.

A tenor de las diferencias encontradas, y tal y como apoyan otros autores ¹⁴¹, parece existir una relación entre los niveles de TG y el perímetro de cintura tal. Por ello y, dada su sencillez y escaso coste, puede ser una herramienta muy útil a la hora de estimar el alto riesgo coronario de los pacientes en el ámbito de Atención Primaria ¹⁴².

5.7 Tabaquismo

Se consideró fumadora a la persona que en el momento del estudio consumía cigarrillos, pipas y/o puros en cualquier cantidad, aunque fuera de manera ocasional. También se consideró fumador al que había dejado de fumar hacía menos de un año mientras que si hacía más de un año se consideró ex fumador. El resto de sujetos fueron considerados no fumadores.

El 61,5% de las personas incluidas no eran fumadoras mientras que el 37% eran fumadores activos y el 1,4% exfumadores. La frecuencia de fumadores es considerablemente inferior respecto al 49,3% de fumadores observados en población general ²⁹ y también respecto al 45,6% en población con HTG muy grave ¹³⁰. Por lo tanto y a pesar que el tabaquismo constituye un

FRCV cardiovascular contrastado ¹⁴³, dada su menor frecuencia en la población de este estudio, no parece ser el factor diferenciador que justifique las diferencias observadas en cuanto a la tasa de ECV observadas.

5.8 Perfil lipídico:

Respecto al perfil lipídico de los sujetos incluidos, a parte de los elevados niveles de TG requeridos para ser incluidos en este trabajo, se han encontrado otras alteraciones interesantes. Se considera anormal la presencia en la analítica de alguno de los siguientes parámetros ¹⁴⁴: colesterol total ≥ 200 mg/dl, colesterol HDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres, colesterol no HDL > 190 mg/dl o TG ≥ 200 mg/dl. Además se consideró como dislipémico a todas las personas que estaban en tratamiento hipolipemiante, con independencia de los valores lipídicos actuales.

Tal y como está descrito ¹⁴⁵, las cifras medias de colesterol HDL son significativamente más bajas en varones (45,98 mg/dl \pm 10,707 desviaciones estándar) que en mujeres (56 mg/dl \pm 12,564 desviaciones estándar) y sus valores son muy similares a los aportados en el estudio Ibermutuamur ²⁹: 47,1 mg/dl \pm 10,9 desviaciones estándar en varones y 58 mg/dl \pm 12,9 desviaciones estándar en mujeres.

Lo siguiente que llama la atención que, a pesar que el 82/% de los varones y el 66,7% de las mujeres llevan al menos un tratamiento hipolipemiante (estatinas, fenofibratos y/o Omega-3), las cifras de colesterol total y de colesterol no HDL están por encima de los niveles recomendados y por encima de los valores observados en población general ²⁹ (201,2 mg/dl \pm 44,1 desviaciones estándar en varones y 193,7 mg/dl \pm 36,1 desviaciones estándar en mujeres). Así tenemos que los varones presentan valores medios de colesterol total de varones 218,76 mg/dl \pm 51,229 desviaciones mientras que las mujeres presentan valores medios de 207,73 mg/dl \pm 40,661 desviaciones estándar aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Si nos fijamos en los resultados de otros estudios sobre población con concentraciones elevadas de TG ¹³⁰ observamos que las cifras medias de

colesterol total, independientemente del sexo y de la severidad de la HTG, también son mayores que los observados en población general: 235,6 mg/dl \pm 56,3 desviaciones estándar. Además, estas cifras aumentan hasta valores medios de 273,4 mg/dl \pm 107,4 desviaciones estándar si se valora únicamente individuos con criterios de HTG muy grave. Estos datos parecen corroborar que la alteración en los niveles séricos de TG llevan consigo a su vez cambios en las demás fracciones lipídicas ⁸² y que cuanto mayor sea la concentración de TG, mayores serán también las alteraciones lipoproteicas asociadas.

Los valores medios de TG obtenidos en los pacientes incluidos en este proyecto no son comparables a las cifras obtenidas en población general ya que los criterios de inclusión exigían haber presentado una determinación de al menos 500 mg/dl. A su vez, tampoco son comparables a los datos publicados recientemente por la Sociedad Española de Arterioesclerosis debido a que en su muestra muy posiblemente predomine la hiperquilomicronemia debido a la restricción de incluir sólo a sujetos con concentraciones séricas de al menos 1000 mg/dl (HTG muy grave) ¹³⁰. No obstante, debido a que en el presente trabajo se disponían de los datos interindividuales de TG actuales y de TG máximos de cada paciente con una mediana muestral de 232 mg/dl y rango de 39,95 y de 657 mg/dl con un rango de 34,17 respectivamente, se observan dos aspectos importantes a reseñar. El primero de ellos es la enorme variabilidad interindividual ²⁸ en las concentraciones de TG de tal manera y el segundo es la enorme eficacia de la intervención médica en la reducción de los niveles de TG ya sea a través del tratamiento farmacológico, de la modificación de los hábitos higiénico-dietéticos o de ambos ¹⁴⁶.

5.9 Tratamiento hipolipemiente:

Un dato muy llamativo y a tener en cuenta es que a pesar que el 60,27% de los pacientes incluidos presentan valores de colesterol total por encima de los valores recomendados ¹⁴⁴, no todos están en tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Estos datos son aún más curiosos si tenemos en cuenta que el 15% de la muestra había presentado alguna ECV previa y que el 24,7% de los sujetos eran diabéticos, ya que en ambos subgrupos poblacionales los objetivos

lipídicos a alcanzar son más estrictos; si bien es cierto que en este trabajo se comprobó alcanzando diferencias estadísticamente significativas que los pacientes diabéticos estaban más tratados que los no diabéticos aunque eso no se traducía en unos mejores niveles de colesterol. Estos resultados ponen de manifiesto una vez más que las dislipemias constituyen un proceso infradiagnosticado, infratratado e infracontrolado incluso en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular como son los pacientes diabéticos y/o los coronarios, siendo muy frecuente que no se alcancen los objetivos de colesterol recomendados, independientemente de la especialidad de su médico responsable y la comunidad autónoma en que viva¹⁴⁷.

5.10 Síndrome metabólico:

Otro concepto en boga desde hace algunos años es el denominado síndrome metabólico. Se trata de una entidad clínica muy controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales y cuya presencia se relaciona con un incremento significativo de riesgo de diabetes, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular con una disminución en la supervivencia por el incremento en la mortalidad cardiovascular global¹⁴⁸. A tenor de todo lo anteriormente expuesto se observa que en la población de sujetos con HTG grave destaca una mayor frecuencia de HTA, de sobrepeso, un mayor perímetro de cintura y niveles bajos de colesterol HDL y elevados de colesterol total respecto a la población general normolipémica. La convergencia de todos estos factores de riesgo cardiovascular en un solo individuo, cuyo denominador común parece ser la resistencia periférica a la insulina¹⁴⁹, concuerda con la definición clínica del síndrome metabólico. Así pues, los resultados obtenidos parecen inclinar la balanza hacia la existencia del síndrome metabólico dada la coexistencia de numerosos FRCV en los sujetos con HTG así como su mayor frecuencia de ECV respecto a la población general.

5.11 Frecuencias alélicas y genotípicas de *APOE*:

Un dato que consideramos importante analizar era si existían diferencias entre los sujetos con HTG y los normolipémicos en los diferentes alelos y genotipos de *APOE* comparando la población estudiada con 332 sujetos normolipémicos procedentes de la base de datos del grupo de Dislipemias Primarias del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y que presentaban una distribución por sexo y por edad similar a este trabajo.

Así se comprueba que en lo que respecta a las frecuencias genotípicas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Se observó que el genotipo más frecuente en ambas poblaciones era E3/E3, que estaba presente en 42 pacientes con HTG (57,5%) y en 227 controles normolipémicos (68,4%) mientras que el que tenía menor frecuencia era E4/E4, apareciendo únicamente en un sujeto con HTG (1,4%) y en 5 normolipémicos (1,5%). En ninguna de las dos muestras apareció ningún homocigoto para E2 estando presentes el resto de los genotipos existentes.

Atendiendo a las frecuencias alélicas, el alelo más frecuente fue ϵ_3 con una frecuencia del 75.3% en los pacientes con HTG (57,5% homocigotos) y del 82,4% en los controles normolipémicos (68,4% de homocigotos). Esta distribución de frecuencias alélicas y genotípicas observada es muy similar a las descritas en otros estudios en población española donde el fenotipo más común es Apo E3/3 y el alelo más común es ϵ_3 ¹⁵⁰.

Mención aparte merecen los resultados obtenidos en lo referente al alelo ϵ_2 ya que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su frecuencia de distribución entre ambas poblaciones: 6% en población normolipémica control frente al 12,35% en los sujetos con HTG. Estos resultados parecen corroborar la ya descrita relación entre *APOE2* y cifras séricas de TG elevadas¹⁵¹.

5.12 Polimorfismos y variantes raras en los genes analizados:

Mediante la secuenciación de 3 genes candidatos se han encontrado numerosas variantes genéticas relacionadas con la HTG. Concretamente, si atendemos al hallazgo de polimorfismo y

mutaciones patogénicas tras el análisis bioinformático mediante Polyphen-2, SIFT y Mutationt@ster, se encontraron 41 variantes en 34 (46,57%) de los pacientes estudiados con cifras de TG >500 mg/dl y de ellas 9 se correspondían con mutaciones severas involucradas en la patogénesis de la HTG (12,32%). Estos datos van en consonancia a los descritos en otros estudios donde se encontraron mutaciones patogénicas en el 10% de sujetos con HTG grave mientras que éstas solo aparecían en el 0,2% de los portadores normolipémicos¹³¹. Resaltar que a pesar de los hallazgos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las distintas variables analizadas entre sujetos que presentaban alguna mutación patogénica y los que no la tenían. Este hecho podría ser explicado por la naturaleza de las HTG³².

La razón por la que se decidió seleccionar *APOA5*, *LPL* y *LMF1* como genes candidatos a estudio se debe a que es sabido que la existencia de mutaciones homocigotas en cada uno de ellos se asocia con el desarrollo de HTG graves con hiperquilomicronemia y especialmente de hiperlipoproteinemia tipo 1 debido a la pérdida de función consecuencia de la alteración genética¹⁵². Esto comenzó a ponerse de manifiesto en la época premolecular gracias a los estudios realizados sobre pacientes y familiares que presentaban un déficit completo en la actividad de LPL donde se vio que los portadores heterocigotos de la enfermedad presentaban mutaciones que tenían una amplia variedad fenotípica que abarcaba desde la normalidad en las cifras de TG hasta HTG severas. Similares resultados se encontraron en portadores heterocigotos para mutaciones en *APOA5*¹¹⁹. Estos hallazgos llevaron a desarrollar la teoría de que las HTG presentan una etiología compleja fruto de la interacción de pequeños defectos en variantes comunes y también de efectos heterocigotos más raros que provocan modificaciones en los genes relacionados con la HTG¹²⁰.

Destaca también la elevada frecuencia de sujetos en la presente muestra que presentan el polimorfismo p.Ser19Trp apareciendo en 25 personas (34,24%), cifras muy similares a otros trabajos publicados sobre población con HTG grave donde aparece en el 34,6% frente al 8,8% de controles¹³¹. Se trata de un polimorfismo patogénico, relacionado con HTG y que se localiza en el exón 4 del gen de *APOA5*¹⁵³. Presenta tres rasgos definitorios: provocar

alteraciones en la secuencia de aminoácidos causando alteraciones funcionales que han sido confirmadas en estudios in vitro; presentar una elevada frecuencia alélica que oscila del 7% al 11% de sujetos control que tienen algún ancestro de ascendencia europea y su presencia está relacionada con cifras moderadamente elevadas de TG ¹⁵⁴.

Los resultados de este trabajo parecen ser concordantes con las teorías actuales¹⁵⁵ que promulgan que es la acumulación y coexistencia de diversas variantes alélicas raras las que constituyen las bases etiopatogénicas de las HTG graves si bien es cierto que tampoco se puede negar ni cuantificar el efecto adicional de alteraciones monogénicas coexistentes ni de otros factores causales aún no del todo definidos.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. La frecuencia hipertrigliceridemia grave en la población general analizada fue del 1,042%.
2. La frecuencia de hipertrigliceridemia grave primaria supone el 46,3% del total de los sujetos con criterios clínicos de hipertrigliceridemia grave.
3. La frecuencia de hipertrigliceridemia grave secundaria supone el 53,7%% del total de los sujetos con criterios clínicos de hipertrigliceridemia grave.
4. Las principales entidades nosológicas implicadas en la patogénesis de la hipertrigliceridemia grave secundaria corresponden a la obesidad (41,1%), a la diabetes mellitus mal controlada (26,05%) y al enolismo crónico (14,28%).
5. La frecuencia del alelo E2 de *APOE* es significativamente mayor en población con hipertrigliceridemia grave primaria que en población normolipémica.
6. La elevada frecuencia de sobrepeso, de enfermedad cardiovascular previa y de diabetes mellitus en los sujetos con hipertrigliceridemia grave primaria e independientemente de la presencia o no de mutaciones patogénicas puede orientar al carácter multifactorial de las hipertrigliceridemias.
7. La frecuencia de mutaciones patogénicas tras el análisis bioinformático en sujetos es del 12,32%.
8. Las mutaciones se distribuyen de manera homogénea en los tres genes analizados.
9. El 34,25% de los sujetos con hipertrigliceridemia grave primaria presentan polimorfismos genéticos patogénicos tras el análisis bioinformático; cifras sensiblemente mayor a la observada en población general.
10. Las hipertrigliceridemias graves primarias en nuestro medio parecen ser el resultado de la combinación de mutaciones severas en un porcentaje pequeño de los casos, de polimorfismos frecuentes y de numerosos factores ambientales.

Bibliografia

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 12ª Ed. Elsevier. 2011.
2. Nelson DL, Cox MM. Lehninger, Principles of Biochemistry" 3rd Ed. Worth Publishing: New York, 2000.
3. Shen H, Howles P, Tso P. From interaction of lipidic vehicles with intestinal epithelial cell membranes to the formation and secretion of chylomicrons. *Adv Drug Del Rev* 2001;50:S103-S125.
4. Murray R, Bender D, Kenelly P, Rodwell V, Weil P. Harper, Bioquímica ilustrada. 28 ed. Mc Graw Hill. 2009.
5. King Michael, W. themedicalbiochemistrypage.org. [web en línea]. [Consulta 19-10-2014].
6. Havel JR. Origin. Metabolic fate and metabolic function of plasma lipoprotein. *Endocrinology and Metabolism*. Vol.3 . Olekfy J (ed). Churchill Livingstone. New York 1987, 117-41.
7. Eisenberg Sh. Plasma lipoprotein. Structure, composition, classification and metabolism. In *Primary hyperlipoproteinemias*. Edit. Steiner and Shafrin. Mc. Graw Hill Inc. New York 1991:23 – 41.
8. Gotto AM Jr. Interrelationship of triglycerides with lipoproteins and high-density lipoproteins. *Am J Cardiol*. 1990;66:20A-23A.
9. Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen. AIDL, VLDL, chylomicrons and atherosclerosis. *Eur J Epidemiol*. 1992 Suppl 1:92-8.
10. Sandhofer F. Physiology and pathophysiology of the metabolism of lipoproteins. *Wien Med Wochenschr*. 1994;144:286-90.
11. Chan L. RNA editing: exploring one mode with with apolipoprotein B mRNA. *Bioessays* 1993;15:33-41.
12. Shelness GS, Sellers JA. Very low density lipoprotein assembly and secretion. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:151-7.

13. Gurasova V, Seo J, Sullivan ML, Watkins SC, Brodsky JL, Fisher EA. Golgi-associated maturation of very low density lipoproteins involves conformational changes in apolipoprotein B, but is no dependent on apolipoprotein E. *J Biol Chem* 2007;282:19453-62.
14. Davis RA. Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim Biophys Acta* 1999;1440:1-31.
15. Goldberg IJ, Scheraldi CA, Yacoub LK, Saxena U, Bisgaier CL. Lipoprotein Apo C-II activation of lipoprotein lipase. Modulation by apolipoprotein A-IV. *Biol Chem* 1990;265:4266-72.
16. Beigneux AP, Davies BS, Gin P et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical rol in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metab* 2007;5:279-91.
17. Gómez-Coronado D, Sáez Gt, Lasunción MA, Herrera E. Different hydrolytic efficiencies of adipose tissue lipoprotein lipase on very-low-density lipoprotein subfractions separated by heparin-Sepharose chromatography. *Biochim Biophys Acta* 1993;1167:70-78.
18. Gómez-Coronado D, Lasunción MA, Herrera E. Lipoproteínas transportadoras de triglicéridos (II). *Clin Invest Arterioesclerosis* 1989;1:116-129.
19. Connelly PW. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta* 1999;286:243-55.
20. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREPBs: activations of the complete program of cholesterol and fatty acid shyntesis in the liver. *J Clin Invest* 2002;109:1125-31.
21. Kalaany NY, Mangelsdorf DJ. LXRS and FXR; the yin and yang of cholesterol and fat metabolism. *Annue Rev Physiol* 2006;68:159-91.
22. Zhang Y, Reppa JJ, Gauthier K, Mangelsdorf Dj. Regulation of lipoprotein lipase by the oxysterol receptors. LXRalpha and LXRbeta. *J Biol Chem* 2001;276:43018-24.
23. Edwards PA, Kast HR, Anisfield AM. BAREing it all: the adoption of LXR and FXR and their roles in lipid homeostasis. *J Lipid Res* 2002;43:2-12.
24. Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Influencia de los activadores PPAR sobre el metabolismo lipídico. *Cardiovascular Risk Factors* 2005;14:297-308.

25. Valdivieso P, Pintó X, Mateo-Gallego R, Masana L, Álvarez-Sala L, Jarauta E, Suárez M, García-Arias C, Plana N, Laguna F. Clinical features of patients with hypertriglyceridemia referred to lipid units: registry of hypertriglyceridemia of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:231-38.
26. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, Vergnaud AC, Bonnefont-Rousselot D, Levy P, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas*. 2008;37:13-22.
27. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2969-89.
28. Mostaza JM, Pintó X, Valdivielso P, Civeira F, Ascaso J. Registro de hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2007; 19:303-7.
29. Sánchez-Chaparro MA, Román-García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, Fernández-Meseguer A, Sáinz-Gutiérrez JC, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in the Spanish working population. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:421-30.
30. Valdivieso P, Sánchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, Cabrera-Sierra M, Sainz-Gutierrez JC, Fernández-Labandera C. Association of moderate and severe hypertriglyceridemia with obesity, diabetes mellitus and vascular disease in the Spanish Working Population: results of the Icaria study. *Atherosclerosis*. 2009;207:573-8.
31. Gutiérrez JA, Gómez-Gerique J, Gómez A, Rubio MA, García Hernández A, Aristegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:726-9.
32. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med*. 2006;3:310-6.
33. Lahoz C, Mostaza JM, Tranche S, Martín-Jadraque R, Mantilla MT, López-Rodríguez I, Monteiro B, Sánchez-Zamorano MA, Taboada M. Atherogenic dyslipidemia in patients with established coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:103-8.
34. Munguía C, Sánchez RG, Hernández D, Cruz M. Dyslipidemia prevalence and its relationship with insulin resistance on a population of apparently healthy subjects. *Salud pública Méx*. 2008;50:375-82.
35. Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965;31:321-7.

36. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia.. *Nutrients*. 2013;5:981-1001.
37. Yuan G, Al Shali K,Z, Hagele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007;176:1113-20.
38. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary artery disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest*. 1973; 52:1544-68
39. Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D, Goliasch G, Wagner O, Gerhold L, et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (< or = 40 years of age). *Eur Heart J*. 2009;30:1073-9.
40. Talmud PJ, Futema M, Humphries SE. The genetic architecture of the familial hyperlipidaemia syndromes: rare mutations and common variants in multiple genes. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:274-81.
41. Sugandhan S, Khandpur S, Sharma VK. Familial chylomicronemiasyndrome. *Pediatr Dermatol*. 2007 May-Jun;24:323-5.
42. Mahley RW, Huang Y, Rall SC.Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes. *J. Lipid Res*. 1999;40: 1933-49.
43. Geisel J,,Bunte T, Bodis M, Oette K, Herrmann W. Apolipoprotein E2/E2 genotype in combination with mutations in the LDL receptor gene causes type III hyperlipoproteinemia. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40:475-9.
44. Marais AD, Solomon GA, Blom DJ. Dysbetalipoproteinaemia: a mixed hyperlipidaemia of remnant lipoproteins due to mutations in apolipoprotein E. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014;51:46-62.
45. Takagi A, Ikeda Y, Mori A, Tsutsumi Z, Oida K, Nakai T, Yamamoto A. A newly identified heterozygous lipoprotein lipase gene mutation (Cys239-->stop/TGC972-->TGA; LPLobama) in a patient with primary typeIVhyperlipoproteinemia.*J Lipid Res*. 1994;35:2008-18.
46. Bouaziz Abed A, Maaloul I, Mustapha R, Chiha M, Aissa K..Primary hypertriglyceridemia type IV : early presentation of a severe case. *Tunis Med*. 2013 Nov;91(11):683.

47. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2007;357:1009-17.
48. Taskinen MR. Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 1995;6:153-60.
49. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumranda NA, Patterson BW, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *PNAS*. 2009;106:1430-5.
50. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821:819-25.
51. Bessebinders K, Wielders J, van de Wiel A. Severe hypertriglyceridemia influenced by alcohol (SHIBA). *Alcohol*. 2011;46:113-6.
52. Del Campo del Campo JM, López-Torres Hidalgo J, Requena Gallego M et al. Perfil lipídico y síntomas en pacientes con hipotiroidismo subclínico. *Medicina de Familia (And)* 2004;1:35-41.
53. Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis* 1994;23:331.
54. Prinsen BH, de Sain-van der Velden MG, de Koning EJ, Koomans HA, Berger R, Rabelink TJ. Hypertriglyceridemia in patients with chronic renal failure: possible mechanisms. *Kidney International*. 2003;63:S121-4.
55. Riddler S, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, Kingsley LA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003;289:2978-82.
56. Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2589-96.
57. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:10-4.
58. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy of serum lipids. *Ann Intern Med*. 1995;122:133-41.
59. Zimmerman J, Fainaru M, Eisenberg S. The effects of prednisone therapy on plasma lipoproteins and apolipoproteins: a prospective study. *Metabolism*. 1984;33:521-6.

60. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnika V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-1204.
61. Brelsford M, Beute T. Preventin and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:197-206.
62. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo A. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6:3-12
63. Peter W. F. Wilson; Ralph B. D'Agostino, Daniel Levy, Albert M. Belanger, Halit Silbershatz, William B. Kannel. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.
64. Rubiés-Prat J, Pedro-Botet J. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. The end of a controversy?. *Med Clin.* 2003;120:303-7.
65. Assman G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). *Results of follow-up at 8 years.* *Eur Heart* 1998;19:2-11.
66. Jeppesen J, hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Trygliceride concentration and ischaemic heart disease: and eight year follow up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029-36.
67. Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA. Normal trygliceride levels and coronary artery disease events: the Baltimore Coronary Observational long term study. *JACC* 1998;31:15252-125
68. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet.* 2010;375:1634-9.
69. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med.* 2014;371:32-41.

70. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitzel NO, Lange LA, Lu Y, Tang ZZ, Zhang H, Hindy G, Masca N, Stirrups K, Kanoni S, Do R, Jun G, Hu Y, Kang TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitzel NO, Lange LA, Lu Y, Tang ZZ, Zhang H, Hindy G, Masca N, Stirrups K, Kanoni S, Do R, Jun G, Hu Y, Kang HM, Xue C, Goel A, Farrall M, Duga S, Merlini PA, Asselta R, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Yin W, Reilly D, Speliotes E, Fox CS, Hveem K, Holmen OL, Nikpay M, Farlow DN, Assimes TL, Franceschini N, Robinson J, North KE, Martin LW, DePristo M, Gupta N, Escher SA, Jansson JH, Van Zuydam N, Palmer CN, Wareham N, Koch W, Meitinger T, Peters A, Lieb W, Erbel R, König IR, Krupp J, Degenhardt F, Gottesman O, Bottinger EP, O'Donnell CJ, Psaty BM, Ballantyne CM, Abecasis G, Ordovas JM, Melander O, Watkins H, Orho-Melander M, Ardisson D, Loos RJ, McPherson R, Willer CJ, Erdmann J, Hall AS, Samani NJ, Deloukas P, Schunkert H, Wilson JG, Kooperberg C, Rich SS, Tracy RP, Lin DY, Altshuler D, Gabriel S, Nickerson DA, Jarvik GP, Cupples LA, Reiner AP, Boerwinkle E, Kathiresan S. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary. *N Engl J Med*. 2014;371:22-31
71. WHO Cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow up. Report of Committee of Principal Investigators. *Br Heart J*. 1978;40:1069-118.
72. The FIELD Study Investigators. Effects of long term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
73. Frick MH, Elo O, Haapa K. Helsinki heart study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-45.
74. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high density lipoprotein cholesterol level: a meta analysis of population based prospective studies. *J cardiovasc Risk*. 1996;3:213-9.
75. Neil H. et al. All cause and cardiovascular mortality in treated patients with severe hypertriglyceridaemia: a long term prospective registry study. *Atherosclerosis*. 2010;211:618-23.
76. Lisak M, Demarin V, Trkanjec Z, Basić-Kes V. Hypertriglyceridemia a possible independent risk factor for stroke. *Acta Clin Croat*. 2013;52:458-63.
77. Blackburn P, Côté M, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Tremblay A. Impact of postprandial variation in triglyceridemia on low density lipoprotein particle size. *Metabolism*. 2003;52:1379-86.

78. Bhalodkar NC, Blum S, Enas EA. Accuracy of the ratio of triglycerides to high density lipoprotein cholesterol for predicting low density lipoprotein cholesterol particle sizes, phenotype B and particle concentration among Asian Indian. *Am J cardiolo.* 2006;97:1007-9.
79. Norata GD, Grigore L, Raselli S. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis.* 2007;193:321-27.
80. Borén J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clin Chim Acta.* 2014;431:131-42.
81. Arsenault BJ, Lemieux I, Després JP, Wareham NJ, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt SM. The hypertriglyceridemic waist phenotype and the risk coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk prospective population study. *CMAJ.* 2010;182:1427-32.
82. Musunuru K. Atherogenic Dyslipidemia: Cardiovascular Risk and Dietary Intervention. *Lipids.* Oct 2010;45:907–914.
83. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation.* 1997;95:1-4
84. Syed H, Bilusic M, Rhonda C, Tavaría A. Plasmapheresis in the treatment of hypertriglyceridemia induced pancreatitis: a community hospital's experience. *J Clin Apher.* 2010;25:229-34.
85. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin gastroenterol.* 2003;36:54-62.
86. Khan AS, Latif SU, Eloubeidi MA. Controversies in the etiologies of acute pancreatitis. *JOP.* 2011;11:545-52.
87. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1990;19:783-91.
88. Balachandra S, Virlos IT, King NKK, Siriwardana HPP, France MW, Siriwardana AK. Hyperlipidaemia and outcome in acute pancreatitis. *Int J Clin Pract.* 2006;60:156-9.
89. Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *World J gastroenterol.* 2004;10:2272-4.
90. Mikhail N, Trivedi K, Page C, Wali S, Cope D. Treatment of severe hypertriglyceridemia in non diabetic patients with insulin. *Am J Emerg Med.* 2005;23:415-7.

91. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. *N Eng J Med*. 2002;346:1221-31.
92. Saadehal S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich. The utility of radiological imaging in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:745-50.
93. Assy N, kaita K, Mymin D, levy C, Rosser B. Fatty infiltration of the liver hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*. 200;45:1929-34.
94. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndroome. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16:421-7.
95. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzi WB. Non-alcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120:1183-92.
96. Tagle-Arrospide M. Non-alcoholic fatty liver. *Rev Gastroenterol Perú* . 2003;23:49-57.
97. Pasumarthy L, Srour J. Non-alcoholic steatohepatitis: a review of the literature and updates in management. *Southern Medical Journal*. 2010;103:547-550
98. Rodríguez García JL et al. Diagnóstico y tratamiento médico Green Book. 11ª Ed. Marbán. 2011.
99. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003;46:733-49.
100. Adiels M, Boren J, Caslake MJ, Stewart P, Soro A, Westerbacka J, Overproduction of VLDL1 driven by hypertriglyceridemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;5:297-308.
101. Lamarche B, Rashid S, Lewis GF. HDL metabolism in hypertriglyceridemic states: an overview. *Clin Chem Acta*. 1999;286:145-61.
102. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Diabetic dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:238-46.
103. Johansen CT, Hegele RA. The complex genetic basis of plasma triglycerides. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:227-34.

104. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res.* 2011;52:189-206.
105. Norata GD, Grigore L, Raselli S, et al. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis.* 2007;193:321-7.
106. James RM, Scott A, Dipak PR. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation and role in disease. *J Mol Med.* 2002;80:753-66.
107. Kirchgessner TG, Leboeuf CA, Lagner S, Zoliman C, Chang B, Taylor MC. Genetic and developmental regulation of the lipoprotein lipase gene: loci both distal and proximal to the lipoprotein lipase structural gene control enzyme expression. *J Biol Chem.* 1989;264:1473-82.
108. Aguilar-Doreste JA, Esteban Salán, M. Recomendaciones para el diagnóstico de la hiperquilomicronemia familiar. *Química Clínica* 2007; 26:37-9
109. Chappel DA. High receptor binding affinity of lipoproteins in atypical dysbetalipoproteinemia (type III hyperlipoproteinemia). *J Clin Invest.* 1989;84:1906-15.
110. Walden CC, Hegele RA. Apolipoprotein E in hyperlipidemia. *Ann Intern Med.* 1994;120:1026-36.
111. Van der Vliet HN, Sammels MG, Leegwater AJ, levels JM, Reistma PH, Boers W, Chamuleau FM. Apolipoprotein A-V. A novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. *J Biol Chem.* 2001;276:44512-44520.
112. Dorfmeister BW, Zeng A, Dichlberger SK. Effects of six APOA5 variants, identified in patients with severe hypertriglyceridemia, on in vitro lipoprotein lipase activity and receptor binding. *ArteriosclerThrom Vas Biol.* 2008;28:1866-71.
113. Yin F, Doolittle MH, Peterfy M. A quantitative assay measuring the function of lipase maturation factor 1. *J Lipid Res.* 2009;50:2265-9.
114. Yuanhong MA, Henderson HE, VenMurphy MR, Roderer GH, Monsalve MV, Clarke LA, Normand T, Julien P, Gagné IC, Lambert M, Dasignon J, Lupien PJ, Brunzell J, Hayden MR. A mutation in the human lipoprotein lipase gene as the most common cause of familial chylomicronemia in French Canadians. *N Eng J Med.* 1991;324:1761-6.
115. Davies BS, Beigneux AP, Barnes RH 2nd, et al. GPIHBP1 is responsible for the entry of lipoprotein lipase into capillaries. *Cell Metab.* 2010;12:42-52.

116. Rios JJ, Shastry S, Jasso Jm et al. Deletion of GPIHBP1 causing severe chylomicronemia. *J Inherit Metab Dis*. 20011.
117. Voos CV, Davies BS, Tat S, et al. Mutations in lipoprotein lipase that block binding to the endothelial cell transporter GPIHBP1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:7980-4.
118. Nordestgaard BG, Abildgaard S, Wittруп HH, Steffensen R, Jensen G, Tybjaerg Hansen A. Heterozygous lipoprotein lipase deficiency: frequency in the general population, effect on plasma lipid levels and risk of ischemic heart disease. *Circulation*. 1997;96:1737-44.
119. Priore Oliva C, Pisciotta L, Li Volti G, et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;411-7.
120. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res*. 2011;52:189-206.
121. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, et al. Excess of rare variants in genes identified by genome wide association study of hypertriglyceridemia. *Nat Genet*. 2010;42:684-7.
122. Johansen CT, Hegele RA. Allelic and phenotypic spectrum of plasma triglycerides. *Biochim Biophys Acta*. 20012;1821:833-42.
123. Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22:247-53.
124. Johansen CT, Wang J, McIntyre AD, et al. Excess of rare variants in non-genome wide association study candidate genes in patients with hypertriglyceridemia. *Circ cardiovasc Genet*. 2012;5:66-72.
125. Lee JH, Giannikopoulos P, Duncan SA, et al. The transcription factor cyclic AMP: responsive element binding protein 14 regulates triglyceride metabolism. *Nat Med*. 2011;17:812-5.
126. Asselbergs FW, GUO Y, van Iperen EP, et al, and the LifeLines Vohort Study. Large scale gene-centric meta-analysis across 32 studies identifies multiple lipid loci. *Am J Hum Genet*. 2012;91:823-38.

127. Gaudet D, de Wal J, Tremblay K, et al. Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atheroscler Suppl.* 2010;11(1):55-60.
128. Christian JB, Bourgeois N, Snipes R, Lowe KA. Prevalence of severe (500 to 2,000 mg/dl) hypertriglyceridemia in United States adults. *Am J Cardiol.* 2011;107:891-7.
129. Carroll MD, Lacher DA, Sortlie PD, Cleeman JJ, Gordon DJ, Wolz M, et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA.* 2005;294:1773-81.
130. Pedragosa A, Merino J, Aranda JL, Galiana J, Godoy G, Panisello JM, Ascaso JF, Civeira F, Masana L, Botet JP. Clinical profile of patients with very high hypertriglyceridemia from the Registry of Hypertriglyceridemia of the Spanish Atherosclerosis Society. *Clin Investig Arterioscler.* 2013;25:8-15.
131. Wang J, Cao H, Ban MR, Kennedy BA, Zhu S, Anand S, Yusuf S, Pollex RL, Hegele RA. Resequencing Genomic DNA of Patients With Severe Hypertriglyceridemia (MIM 144650). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2450-5.
132. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damián J, Alvarez R, Marín A; investigadores del estudio ZACARIS. Coronary disease risk attributable to cardiovascular risk factors in the Spanish population. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1250-6.
133. Ascaso JF, Millán J, Mateo-Gallego R, Ruiz A, Suarez-Tembra M, Borralló RM, Zambon D, Gonzalez-Santos P, Peres-de-Juan M, Ros E; Hypertriglyceridemia Registry of Spanish Arteriosclerosis Society. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular disease in a hypertriglyceridemic population. *Eur J Intern Med.* 2011; 22:177-81.
134. Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: trends in prevalence, incidence and control. *Annu Rev Public Health.* 2006;27:465-90.
135. Ronald G. Victor. Systemic hypertension: Mechanisms and diagnosis. In: Braunwald's heart disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia. Saunders Elsevier; 2011. P. 935-954
136. Mancia G, Laurent S, Agabiti E, Ambrosini E, Burnier M, Caulfield MJ. Guidelines for management of arterial hypertension: a European Society of Hypertension task force document. *Journal of Hypertension* 2007, 25:1105-1187
137. Consensus conference: treatment of hypertriglyceridemia. *JAMA.* 1984;251:1196-2000.

138. Lederle FA, et al. Drug treatment of asymptomatic hypertriglyceridemia to prevent pancreatitis: where is the evidence? *Ann Intern Med.* 2012;157:662-4.
139. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289:187-93.
140. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Archives of Internal Medicine.* 2002;162:1867–1872.
141. Lean ME, Han TS, Morrison. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ.* 1995;311:158–61.
142. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, Nadeau A, Després JP. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation.* 2000.11;102:179-84.
143. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation.* 1997;96:3243-7.
144. Expert panel of detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
145. Davis CE, Williams DH, Oganov RG, Tao SC, Rywik SL, Stein Y, Little JA. Sex difference in high density lipoprotein cholesterol in six countries. *Am J Epidemiol.* 1996; 143:1100-6.
146. Wierzbicki AS. Fibrates no ACCORD on their use in the treatment of dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21:352-8.
147. Pérez de Isla L, Saltijeral-Cerezo A, Vitalec G, Belén González-Timón B, Torres do Rego A, Alvarez-Sala Walther LA. Adequate Cholesterol Levels in Coronary Heart Disease and Diabetic Patients. Analysis According to Medical Specialty and Autonomous Communities. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:748-9
148. Corella D, Ordovas JM. The metabolic syndrome: a crossroad for genotype-phenotype associations in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6(3):186–196,

149. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106:286-8.
150. Oliveira-Sousa M, Corbella E, Alía P, Cámara J, Castro MJ, Xavier Pintó X, Navarro MA. Lack of association between the APOE genotype and the response to statin treatment in patients with acute ischemic episodes. *Med Clin*. 2008;130:401-4.
151. Gerritsen G, van der Hoogt CC, Schaap FG, Voshol PJ, Kypreos KE, Maeda N, Groen AK, Havekes LM, Rensen PC, van Dijk KW. ApoE2-associated hypertriglyceridemia is ameliorated by increased levels of apoA-V but unaffected by apoC-III deficiency. *J Lipid Res*. 2008;49:1048-55.
152. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003;362:717-31.
153. Henneman P, Schaap FG, Havekes LM, Rensen PC, Frants RR, van Tol A, Hattori H, Smelt AH, van Dijk KW. Plasma apoAV levels are markedly elevated in severe hypertriglyceridemia and positively correlated with the APOA5 S19W polymorphism. *Atherosclerosis*. 2007; 193:129-34.
154. Talmud PJ, Hawe E, Martin S, Olivier M, Miller GJ, Rubin EM, Pennacchio LA, Humphries SE. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. *Hum Mol Genet*. 2002;15;11:3039-46.
155. Di Rienzo A. Population genetics models of common diseases. *Cur Opin Genet*. 2006;16:630-6.

